Aus der Universitäts-Kinderklinik Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. K. Betke

Klinische Erfahrungen in der Behandlung des kindlichen Diabetes mellitus mit einem neuen Zwei-Stufen-Insulin und Bewertung der Stoffwechsellage nach der M-Wert-Methode

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

1965

vorgelegt von

Rose Pietsch-Berlin
aus Halle/S.

8196

Aus der Universitäts-Kinderklinik Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. K. Betke

Klinische Erfahrungen in der Behandlung des kindlichen Diabetes mellitus mit einem neuen Zwei-Stufen-Insulin und Bewertung der Stoffwechsellage nach der M-Wert-Methode

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Rose Pietsch-Berlin
aus Halle/S.

Druck: PAUL JLLG Photo-Offsetdruck, Stuttgart

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN

Dekan:	Professor Dr. W. Schulte
1. Berichterstatter:	Dozent Dr. G. Ruhrmann
2. Berichterstatter:	Professor Dr. K. Betke

Inhalts - Verzeichnis

		Seite
1.	Einleitung Ätiologie der Erkrankung	1
2.	Über den Krankheitsbeginn	4
3.	Prädiabetische Erkrankungen	7
4.	Symptome und Diagnose	8 a
5.	Pathologie und Pathogenese	11
6.	Behandlung des kindlichen Diabetes	14
7.	Diät	18
8.	Psychologische Probleme und Intelligenz	19
9.	Komplikationen des kindlichen Diabetes und Beziehungen zu anderen Krankheiten	21
10.	Prognose	23
11.	Kontrollmethoden und Bewertung nach der M - Wert - Methode	25
12.	Klinischer Teil	28
13.	Diskussion und Zusammenfassung	44

Der Diabetes mellitus des Kindesalters spielt, im Vergleich zum Diabetes des Erwachsenen, zahlenmäßig eine untergeordnete Rolle. Hinsichtlich seiner Behandlung und der Gefährdung durch Spätkomplikationen stellt uns der kindliche Diabetes jedoch vor schwerwiegende Probleme. Noch vor 40 Jahren galt die Prognose des kindlichen Diabetes mellitus als ausgesprochen schlecht. Nahezu alle diese Patienten starben binnen Jahresfrist oder wenig später im Koma oder an Tuberkulose.

Nach Einführung des Insulins und der Chemotherapeutika ist die Erhaltung des Lebens diabetischer Kinder kein Problem mehr; dagegen sind andere Schwierigkeiten in den Vordergrund getreten. Mit der Verbesserung der Überlebenschancen ist die Frequenz der Diabetes - Komplikationen sprunghaft angestiegen. Es ergibt sich, daß die Frequenz der sogenannten Spätschäden in den ersten Krankheitsjahren sehr gering ist. Jedoch nach 15 bis 20 Jahren Krankheitsdauer weisen zwei Drittel der ehemals juvenilen Diabetiker klinisch manifeste vasculäre Schäden auf, die wegen ihrer Häufigkeit und Bedeutung für den Krankheitsverlauf im Vordergrund des Interesses stehen. Es sind dies: Nephropathie, Retinopathie und periphere Angiopathie. Ein hoher Prozentsatz geht im Erwachsenenalter an der diabetischen Nephropathie zu Grunde.

Neben den vasculären Spätschäden spielen andere Schäden eine untergeordnete Rolle. Hier handelt es sich um Augenschäden - vornehmlich Katarakte -, das Syndrom Mauriac, die seltene diabetische Arthropathie und die insulinbedingten hypoglykämischen Hirnschäden. Im Zusammenhang damit wird von einigen Kindern berichtet, bei denen im Verlauf des Diabetes eine Residual-Epilepsie auftrat, als deren Ursache der Wahrscheinlichkeit nach wiederholte hypoglykämische Insulte in Frage kommen. Im EEG wurden Allgemeinveränderungen und stärker ausgeprägte Dysrhythmien gefunden; nicht selten werden Verhaltensstörungen auf hypoglykämisch bedingte Hirnschädigungen zurückgeführt.

Zu der problematischen Frage nach möglichen, die Ausbildung von Spätschäden begünstigenden Faktoren, äußerten sich die Mehrzahl der Autoren dahingehend, daß gut geführte diabetische Kinder weit seltener an Spätschäden erkranken.

Abb. 1 zeigt den typischen Verlauf des Diabetes mellitus im Kindesalter in schematischer Darstellung. Einer ersten Phase initialer Besserung unter der einsetzenden Insulintherapie folgt eine zweite Phase relativer Stabilität, während der der Insulinbedarf des Kindes

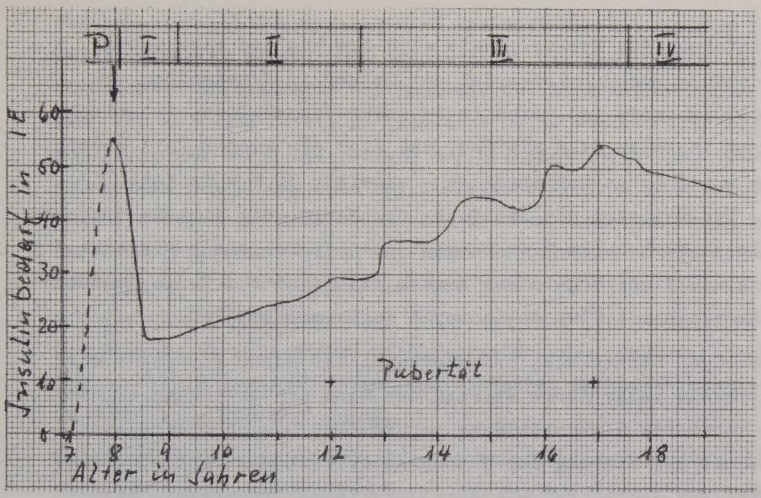


Abb. 1 (nach F.E.Struwe)

langsam mit dem Wachstum zunimmt. Mit der Pubertät setzt eine dritte Phase ein, die durch mehr oder weniger starke Stoffwechselschwankungen charakterisiert ist. Es folgt die vierte Phase mit erhöhtem, aber in etwa gleichbleibendem Insulinbedarf. Der Verlauf des kindlichen Diabetes wird also wesentlich beeinflußt durch die Vorgänge von Wachstum und Reife.

Tierexperimentell konnte der Beweis erbracht werden, daß die für die Zuckerkrankheit bezeichnenden Symptome entweder infolge von Insulinmangel oder in einem solchen Zustand zur Entwicklung kommen, wo im Organismus ein erhöhter Insulinbedarf besteht, den das Pankreas nicht zu befriedigen vermag. Es entsteht eine Insuffizienz der Insulinwirkung bzw. eine derartig andauernde Störung des endokrinen Gleichgewichts, daß das Übergewicht der insulinantagonistischen hormonalen Reaktionen nicht mehr durch das erschöpfte Pankreas kompensiert werden kann. Die grundlegenden Komponenten dieses pathologischen Zustandes sind:

1. Mißverhältnis zwischen Zuckerproduktion und -verwertung.
2. Trotz Hyperglykämie keine physiologische Glykogenspeicherung.
3. Glykosurie.
4. Verlust der Fähigkeit des Organismus, Fett aus Zucker zu bilden.
5. Veränderungen des Eiweißstoffwechsels bis zur Blockierung des Eiweißeinbaues.
6. Erschöpfung der zur Verfügung des Organismus stehenden Glykogendepots in Leber und Muskel.

Bei der Entstehung der Hyperglykämie wird dem Umstand eine immer größere Bedeutung zugeschrieben, daß der Zucker in Ermangelung von Insulin nicht imstande ist, sich in Fettsäure umzubilden. In seinen Versuchen mit Isotopen fand STETTEN, daß sich ein großer Teil dermit der Nahrung zugeführten Kohlehydrate - ungefähr 30 % - in Fett verwandelt. Das ist etwa das Zehnfache der Menge, die sich in Glykogen umbildet. Im zuckerkranken Tier beträgt die Liponeogenese nur etwa 5 % des normalen und diese Ergebnisse decken sich wiederum durch Bestätigung von Versuchen mit Glukose-Isotopen an Leberschnitten.

Nach den heutigen Kenntnissen und anerkannt von allen Forschern wird die Hyperglykämie außer durch Störung der Glukose-Verwertung eigentlich durch eine vermehrte Glukosebildung verursacht. Die erhöhte Glukosebildung ist mit der Störung des Glykogenstoffwechsels verbunden. Der Glukosebedarf der Gewebe bei gleichzeitiger Unvollkommenheit der Glukoseverwertung bleibt auch weiterhin bestehen. Der Organismus mobilisiert aus den Glykogendepots die Glukose und - sobald kein Glykogen mehr zur Verfügung steht, setzt die Glukoneogenese d.h. die Glykogenbildung aus nicht kohlehydratartigen Verbindungen ein. Im diabetischen Organismus wird also auch Glykogen gebildet, jedoch gewöhnlich nicht aus Glukose. Der Glykogengehalt der Leber läßt sich durch beträchtliche Glukosegaben vermehren, was auch eine Besserung der Zuckerverbrennung zur Folge hat. Im Einklang hierzu steht die klinische Erfahrung, daß die Zuckereinfuhr bei schwerer Acidose antiketogen wirken kann.

Die Verarmung der Leber an Glykogen ist also ein charakteristisches Symptom des Diabetes, der sich die Glykoneogenese und die Ketose eng anschließt. Es läßt sich ohne weiteres folgern, daß alles, was zur Glykogenarmut der Leber führt, gleichzeitig die Ketose fördert: die Zuckerkrankheit, das Hungern und die durch Insulin erzeugte Hypoglykämie.

Außer durch Insulin kann der Zuckerstoffwechsel auch durch andere Hormone (Hypophyse, Nebenniere, Schilddrüse) beeinflußt werden, doch die dauernde Veränderung des Pankreas steht im Vordergrund des Geschehens. Nach SHERRY führt die Untersuchung der hormonalen Wirkungen auf den Kohlehydratstoffwechsel zur Herausbildung von zwei Konzeptionen: Die Begriffe vom diabetischen Syndrom und Diabetes mellitus sind klinisch zu differenzieren. Das diabetische Syndrom wird als eine Hyperglykämie mit Glukosurie und abnormer Kohlehydrattoleranz bekannter Genese definiert; die Diagnose des Diabetes mellitus beschränkt sich nur auf Fälle von diabetischem Syndrom unbekannter Ätiologie. Nach

unseren heutigen Kenntnissen kann ein diabetisches Syndrom in folgenden Fällen erwartet werden: Bei Akromegalie, bei Cushingschem Syndrom, bei chronischen Erkrankungen des Pankreas und Hyperthyreoidismus, Verabfolgung von ACTH und Cortison. Dies sind keine echten Fälle von Diabetes mellitus, und durch die Heilung der Grundkrankheit bzw. Aussetzen der endokrinen Behandlung kann das diabtische Syndrom verschwinden..Nach SHERRY stellt also das diabetische Syndrom einen heilbaren Zustand dar, der echte Diabetes dagegen ist nicht heilbar und bedarf einer ständigen Behandlung. Die Pathogenese ist uns in der Mehrzahl der Fälle unbekannt, wenngleich im Schrifttum eine Reihe von Faktoren beschrieben wurde (Vererbung, Umweltschäden, Ernährungsstörungen, frühere Krankheiten), die mit den Fällen der reinen und einfachen Pankreas-Insulin-Insuffizienz in Verbindung gebracht wurde.

Trotz der primären Pankreas-Insulin-Insuffizienz muß jede einzelne Phase des aktuellen Stoffwechsels des diabetischen Organismus in der funktionellen und dynamischen Gleichgewichtslage des gesamten hormonalen Systems des Organismus betrachtet werden. Die Eigenart des diabetischen Stoffwechsels im Kindesalter wird unbedingt durch das aktuelle funktionelle Gleichgewicht von Pankreas, Nebenniere und Hypophyse bestimmt.

Typisch für den kindlichen Diabetes ist der plötzliche Beginn. WHITE berichtet von 4054 Kindern, die den Tag oder die Woche des Auftretens der ersten Symptome genau angeben konnten. Der frühe Beginn ist heftig und die Erkennung erfolgt meist im diabetischen Koma. Der stürmische Beginn ist oft von einer teilweisen Remission gefolgt. Es wurden Fälle beobachtet, die noch während 3 Monaten nach Diagnosestellung eine normale Glukosetoleranz aufwiesen. Die Dauer der Remissionsphase kann schwanken zwischen 3 Monaten bis zu fast 3 Jahren, ist jedoch gewöhnlich innerhalb des ersten Jahres beendet. Einen Einfluß auf die Dauer der Remission können verschiedene Faktoren ausüben: Beginn der Pubertät, Erkrankungen der Atmungsorgane oder akute Infektionskrankheiten.

Während ihres Lebens als Diabetiker sind diese Patienten drei gefährlichen, oft tödlich verlaufenden Komplikationen ausgesetzt: Der Ketoacidose, der Sepsis und der Angiopathie. Der gefährliche Charakter von Koma und Sepsis konnte weitgehend mit entsprechenden therapeutischen Maßnahmen unter Kontrolle gehalten werden, die Progredienz der Angiopathie ist ein Problem geblieben.

Als kindliche Diabetiker bezeichnet man die Patienten, bei denen die Erkrankung vor Vollendung des 15. Lebensjahres begann; es sind etwa

5 % aller Diabetiker. Die Zuckerkrankheit kann während der Kinderjahre zu jedem beliebigen Zeitpunkt auftreten. WHITE bezeichnet bezüglich des Alters drei Anfangszeitpunkte, die für die Krankheit ausschlaggebend sind: Das 3., 6. und 13. Lebensjahr. PRIESEL und WAGNER bestimmen die Häufigkeit des Beginns im 6. und 12. Lebensjahr, FORSELL gibt das 4., 8. und 12. Lebensjahr an. Der kindliche Diabetes mellitus tritt am häufigsten in der Periode des gesteigerten Wachstums auf; dies ist mit den Angaben der meisten Autoren vereinbar, da der lebhaftere Verlauf des Wachstums, der Entwicklung, sowie die Verschiebung des endokrinen Gleichgewichtszustandes eine solche Belastung bedeuten können, daß eine ungenügende Funktion des minderwertigen Pankreas daraus resultiert.

In dem nach Geschlechtern differenzierten Krankengut fallen die meisten Erkrankungen auf das 3. Lebensjahr. WHITE untersuchte eine aus 750 Fällen von juvenilem Diabetes bestehende Gruppe und fand, daß die Krankheit in 16 % der Fälle vor dem 4. Lebensjahr begann, während im Säuglingsalter bis zu 1 Jahr nur 0,5 % erkrankt war. Im Manifestationsalter des Diabetes konnte besonders am großen Material der Joslin-Clinic in Boston eine Spitze im 11. Lebensjahr bei Mädchen und im 13. bei Jungen erkannt werden. In Holland betrug die registrierte Diabetesmorbidität bei 0 - 4 jährigen 0,01 %, bei 5 - 7 jährigen 0,02 % und bei 10 - 14 jährigen 0,11 % (Schweitzer). WHITE (1959) schätzte die Diabetesfrequenz auf 1 : 2500 Kinder. Der Anstieg nach dem 10. Lebensjahr wird von den meisten Autoren - meist mit einem Vorgipfel in den Streckungsphasen im Kleinkinder- und frühen Schulalter - aus verschiedenen Ländern mitgeteilt (White 1956, Frank, Struwe u.a.). Diese Altersdisposition ist mit verschiedenen klinischen Erfahrungen und experimentellen Befunden begründet worden. Die Hypophyse und das somatotrope Hormon (STH) standen dabei im Vordergrund des Interesses. Denn durch die Injektion von Hypophysenvorderlappen-Extrakt oder dem daraus gewonnenen STH kann experimentell ein Diabetes mellitus erzeugt (Lit. b. Frank, Adlersberg, Pfeifer) oder ein bestehender verschlimmert werden (Chaikoff und Campbell). Das gelingt mit Corticosteroiden oder Thyroxin nicht bzw. nur in Form von einer transitorischen Störung. Wiederholt injiziertes Wachstumshormon (STH) führt zu einer fortschreitenden Entgranulierung der insulinbildenden ß - Zellen im Pankreas und damit zur Insulinverminderung. Aber erst beim Insulindefizit wird im Stoffwechsel ein Antagonismus zwischen Insulin und STH offenbar, der besonders beim ausgewachsenen Tier zum Blutzuckeranstieg führt. Aus der Klinik ist

der hypohpysäre Gegenregulationsdiabetes bei der Akromegalie bekannt. WHITE fand, daß 86 % der Diabeteskinder in den letzten drei Monaten vor Beginn der Erkrankung überdurchschnittlich groß waren. So sind in der Tat genügend Hinweise dafür gegeben, daß die vermehrte Ausschüttung von STH und die dabei verstärkte Anforderung an vermindert funktionierende ß-Zellen zur Auslösung der Zuckerkrankheit führen können. Diese hormonale Dysregulation mag wohl auch die Ursache für den Mehrverbrauch von Insulin in der Pubertätszeit bei bereits bestehendem Diabetes sein. Trotz der bevorzugten Manifestation in den Wachstumsphasen und besonders nach dem 10. Lebensjahr kann doch die Krankheit in jedem Kindesalter, ja sogar beim Neugeborenen vorkommen (BYLIE).

Im wesentlichen stimmen die meisten Autoren darin überein, daß im Kindesalter auf Grund der Verteilung nach Geschlechtern keine Differenz in der Häufigkeit der Zuckerkrankheit besteht. So beobachtete z.B. JOHN 500 Fälle, hiervon waren 51 % Knaben und 49 % Mädchen. JOSLIN und WHITE hatten 750 Fälle, davon 50,4 % Knaben und 49,6 % Mädchen. Im Alter von 50 bis 70 Jahren besteht dann ein ausgesprochenes Übergewicht der Frauen, das wohl mit der hormonalen Umwandlung in Zusammenhang gebracht werden muß.

JOSLIN untersuchte ferner 1000 Diabetiker, um den Zusammenhang zwischen Beginn der Erkrankung und Körpergewicht festzustellen. Nach dieser Statistik lag das Körpergewicht der Kinder unter 10 Jahren beim Auftritt des Diabetes unter dem normalen Gewicht; Kranke zwischen dem 10. und 20. Jahr hatten normales Gewicht, über 20 Jahre war das Körpergewicht in der Mehrzahl der Fälle beim Beginn der Erkrankung höher als normal. - Im Kindesalter ist demnach nicht die Fettleibigkeit, sondern das beschleunigte Wachstum der Maßstab für die gesteigerte Hypophysenwirkung. WHITE untersuchte 417 Kinder innerhalb von 3 Monaten vom Beginn der Erkrankung gerechnet. In 86 % der Fälle überstieg die Größe der Kinder die normale Körperlänge. Nach WAGNER und Mitarbeitern erfolgt bei zuckerkranken Mädchen die Entwicklung der Brüste und der sekundären Geschlechtsmerkmale früher und auch die erste Menstruation tritt früher ein, als bei gesunden Kindern. BOGAN und MORRISON fanden eine um 18 Monate verfrühte Knochenentwicklung. Zahl und Größe der Handwurzelknochen weisen auch unter normalen Verhältnissen große Schwankungen innerhalb der einzelnen Altersklassen auf.

Als Prädiabetes bezeichnet man den Zustand vor der Erkennung der Erkrankung, in dem sich die für den Diabetes mellitus charakteristischen Symptome noch nicht entwickelt haben, gewisse Anomalien des Zuckerstoffwechsels aber bereits nachgewiesen werden können; hierzu gehören gewisse bezeichnende Symptome und Zustände, unter denen bei Erwachsenen die Fettsucht die erste Stelle einnimmt. Bei Kindern ist dies allerdings kein wesentlicher Faktor, eher scheint hier die Magerkeit als charakteristisch für den prädiabetischen Zustand anzusehen zu sein. Es stehen jedoch auch Angaben zur Verfügung, nach denen die Fettsucht auch bei Kindern als prädiabetisches Anzeichen nicht vernachlässigt werden darf.

Nach den Untersuchungen von JACKSON ist bei schwangeren Frauen der intrauterine Fruchttod ein sehr wichtiges prädiabetisches Anzeichen, in anderen Fällen das hohe Gewicht des Neugeborenen. Schon 1824 beschrieb BENNEWITZ ein solches Riesenkind einer Diabetikerin "es sieht aus, als ob Herkules sein Vater wäre". Doch trotz des Riesenwuchses sind diese Kinder nicht voll ausgereift und lebensschwach.

Ferner ist ein charakteristisches Anzeichen für einen prädiabetischen Zustand eine pathologisch verlaufende Blutzuckerbelastungskurve. Hierfür ist nach JACKSON die einfache perorale Glukoseprobe am besten geeignet. Nach dem Autor ist die Kurve dann vom diabetischen Typ, wenn der Blutzuckerspiegel zwei Stunden nach der Belastung 140 mg% übersteigt oder 2 1/2 Stunden nach der Belastung immer noch höher ist als 130 mg%.

Einige Autoren beobachten nach Abklingen von fieberhaften Infekten bei einem aus diabetischer Familie stammenden Erwachsenen den pathologischen Verlauf der doppelten Staub-Traugott' schen Glukosebelastungskurven.

BOSSERT und STEIGER beobachteten Hypoglykämien bei Kindern aus diabetesbelasteten Familien. Die Autoren verweisen hierbei auf KATSCH, nach dem der Krankheitsentwicklung ein Zustand vorangehen kann, in dem der Patient zur Hypoglykämie neigt.

I. W. FARQUHAR, Edinburgh, weist darauf hin, daß nicht nur die Neugeborenen diabetischer Mütter, sondern auch schon die Kinder aus der prädiabetischen Phase, die bis zu 18 Jahren zurückreichte, auffallend groß waren. Da er auch Familien ohne einen Neugeborenen-Todesfall fand, nimmt er einen unterschiedlich ausgeprägten Letalfaktor an, der auch schon in der prädiabetischen Phase wirksam sein kann. Nachuntersuchungen an 100 Neugeborenen ergaben keine Abweichung in Gewicht und

Länge und keine Erkrankung an Diabetes bis zum 10. Lebensjahr. Mißbildungen waren nicht häufiger als bei nichtdiabetischen Schwangerschaften. M. OSLER und Mitarbeiter, Kopenhagen, fanden bei 122 Neugeborenen diabetischer Mütter ein Gewichtsplus von 550 g und ein Längenplus von 1,5 cm. Trotz der Überlänge wurde eine Rückständigkeit in der Skelettentwicklung festgestellt. Überlänge und Übergewicht wurden auf vermehrte Fettgewebsbildung zurückgeführt. G. KOMROWER, Manchester, berichtete, daß von 171 diabetischen Schwangerschaften 118 Kinder die Nachgeborenenperiode überlebten, 52 Kinder wurden nach 4 Jahren nachuntersucht, dabei entsprachen Gewichts- und Längenentwicklung der Norm. Die Knochenkernentwicklung war bei 50 Kindern normal, 2 Kinder hatten spastische Paresen durch Hyperbilirubinämie, Glukosebelastungen zeigten einen normalen Verlauf.

Neben den dem Organismus innewohnenden Ursachen, die an erster Stelle für das Auftreten des Diabetes verantwortlich gemacht werden müssen, sind vor allem die fieberhaften Infektionskrankheiten zu erörtern, die in pädiatrischer Hinsicht von ganz besonderer Bedeutung sind. Die Entwicklung der ersten diabetischen Symptome wird oft unmittelbar nach einer Infektionskrankheit beobachtet. Nach WHITE dagegen scheint die Infektionskrankheit in dieser Hinsicht keine primäre Bedeutung zu haben; denn bei 500 der beobachteten Fälle stand nur in 10 % eine schwere Infektion im Beginn der Erkrankung. DEBRÉ ist ebenfalls der Meinung, daß eine Infektion bei der Manifestation des Diabetes keinen größeren Einfluß hat, die Infektionskrankheiten helfen lediglich, dank genauerer Urinuntersuchung, bei der Feststellung der Diagnose.

Ein Trauma kann dem Diabetes ebenfalls vorangehen. Der Zuckerstoffwechsel kann bekanntlich sowohl durch Infektion wie auch durch eine starke psychische Emotion oder ein Trauma dekompensieren. Bedenkt man aber, um wieviel häufiger im Kindesalter Infektionen als ernstere Traumen oder psychische Emotionen vorkommen, ist nicht überraschend, daß die Koinzidenz einer Infektion mit dem Diabetes mellitus viel öfter erscheint, als der Zusammenhang mit einer psychischen Emotion oder einem Trauma. KISS und Mitarbeiter kamen auf Grund der Beobachtungen bei ihrem Krankengut zu der Auffassung, daß die Entwicklung der Krankheitssymptome durch den fieberhaften Zustand gefördert und beschleunigt werden kann, ein ursächlicher Zusammenhang zwischen dem Auftreten des Diabetes mellitus und der vorangegangenen Infektionskrankheit aber nicht besteht.

Die Feststellung der exogenen Faktoren ist auch beim Diabetes mellitus

von großer Wichtigkeit, da es davon abhängt, ob man der Krankheit vorbeugen kann, bzw. ob es möglich ist, im Anfangsstadium der Erkrankung, solange es sich um reversible Veränderungen handeln dürfte, eine völlige Heilung durch entsprechende Lebensweise und Therapie zu erzielen.

Von mehreren Autoren liegen Berichte vor, nach denen der kindliche Diabetes heilbar sei; sie wurden von AREY zusammengestellt. Bei diesen Fällen darf die Frage jedoch nicht außer acht gelassen werden, ob es sich nicht um eine vorübergehende Läsion der cerebralen Zuckerstoffwechselzentren gehandelt habe.

Der prädiabetische Zustand an sich bedeutet noch nicht unbedingt eine Funktionsinsuffizienz der ß - Zellen der Bauchspeicheldrüse, sondern kann ein Zeichen von Hyperfunktion der Hypophyse, Nebennierenrinde oder Schilddrüse sein. Diese Zustände sind vom Gesichtspunkt des endokrinen Gleichgewichts dem Begriff des prädiabetischen Zustandes gleichrangig. Sämtliche Beobachtungen zeigen, daß die Diagnose des prädiabetischen Zustandes manchmal auf große Schwierigkeiten stößt, und doch ist die Aufstellung einer Frühdiagnose für den weiteren Verlauf so außerordentlich wichtig.

Beim jungen Menschen lenken gewöhnlich hyperakute Symptome die Aufmerksamkeit auf die Krankheit und die Diagnose wird gewöhnlich erst bei einer raschen Entwicklung von Koma oder Präkoma gestellt. Selbst, wenn sich das Koma nicht auffallend rasch entwickelt, wird die Erkennung der Zuckerkrankheit im Kindesalter möglich, wenn anhand irgend einer assoziierten Krankheit charakteristische Symptome unerwartet auftreten: Die Kinder lassen viel Urin, sind durstig und wünschen fortwährend zu essen. Gleichzeitig mit der Polyphagie ist ein starkes körperliches Herunterkommen der Kinder festzustellen, was den Eltern früh auffällt. Diese oben genannten Erscheinungen waren auch bei dem überwiegenden Krankengut unserer Klinik zu verzeichnen und hatte in den meisten Fällen die Eltern zuerst zum Arzt geführt.

Die Intensität der initialen Symptome und die rasche Entwicklung sind durch die Ätiologie der Krankheit und die Besonderheiten des sich in Entwicklung befindlichen Organismus erklärt. Es handelt sich beim kindlichen Diabetes um eine primäre Erkrankung des Pankreas, das in

der Mehrzahl der Fälle unfähig ist, die diabetische Stoffwechselstörung mit Hilfe eines Kompensationsmechanismus zu beseitigen. Infolge des gesteigerten Wachstums im Kindesalter besteht ein beträchtlicher Zuckerbedarf, die α - Zellen sind im Verhältnis zu den ß - Zellen in relativ großer Zahl vorhanden, infolgedessen kommt auch die Glukagonwirkung stärker zur Geltung und auch durch die kräftige Wirkung des Wachstumshormons tritt die ketogene Neigung mehr in den Vordergrund. Dies erklärt die sich bereits früh, im Anfangsstadium geltend machende Neoglykogenese und ist die Grundlage der rapid auftretenden Hyperglykämie und Ketose. Die mit der Ketose einhergehende Mattigkeit, Niedergeschlagenheit und Appetitlosigkeit kann andere charakteristische Züge im Initialstadium der Zuckerkrankheit verdecken..

Französische Kliniker haben einen Diabetes der mageren und fettleibigen Menschen unterschieden. Der Diabetes der Mageren stellt die zur Acidose neigende, schwere Erkrankungsform, der Diabetes der Fettleibigen die gutartige Form der Zuckerkrankheit dar. In dieser Hinsicht ist der kindliche Diabetes der Gruppe der mageren Astheniker, der schweren, zur Acidose neigenden Form einzugliedern.

Ein Unterschied im Anfangsstadium des Diabetes der Kinder und Erwachsenen besteht auch darin, daß im Erwachsenenalter meist schon zu Beginn zahlreiche Komplikationen wie Hautkrankheiten, Karbunkel, Furunkulose, Ekzeme, Sehstörungen und Gefäßkrankheiten vorhanden sind, was im Kindesalter im Anfangsstadium so gut wie nie beobachtet wurde. Nach WHITE gehören bei Kindern zu den Initialsymptomen: Die alternierende Myopie und Hypermetropie, Fußschmerzen und Muskelkrämpfe. Nach PRIESEL gehört noch dazu die Xanthosis diabetica, eine gelbliche Verfärbung von Handflächen und Fußsohlen und eine rote Verfärbung des Gesichts. Im Krankengut unserer Klinik aus den letzten 7 Jahren wurden derartige Merkmale nicht verzeichnet.

Die Sicherung der Diagnose geschieht am einfachsten durch die Urinuntersuchung, die sich auf den Nachweis von Zucker, Aceton und Acetessigsäure erstreckt. Es haben Bestimmungen des Nüchternblutzuckers und die Bestimmungen der 24 stündigen Tagesschwankungen des Blutzuckerspiegels zu folgen.

Ein positiver Ausfall der Reduktionsproben im Urin ist an sich noch kein Beweis für einen Diabetes mellitus. Der Urin kann außer der Glukose auch solche Zuckerarten enthalten, die kräftig reduzieren, aber nicht die Folgen einer diabetischen Stoffwechselstörung sind.

Ferner können im Urin Stoffe vorhanden sein, die keine Kohlehydrate sind, aber eine reduzierende Fähigkeit besitzen. Der Urin kann außer Glukose, Laktose, Galaktose, Pentose und Saccharose enthalten. Laktose und Galaktose kommen im Urin von schwangeren und stillenden Frauen, bei Neugeborenen und Säuglingstoxikosen vor. - Extreme Zuckerbelastungen des Organismus können ebenfalls zur Glykosurie führen (alimentäre Glykosurie).

Von allergrößter Wichtigkeit ist neben der Untersuchung auf Zucker auch der Nachweis von Ketonkörpern im Urin. Ein gemeinsames Vorkommen von Glykosurie und Acetonurie ist im nichtdiabetischen Zustand äußerst selten.

Die Bestimmung der Nüchternblutzuckerwerte ist von sehr großer Bedeutung; er schwankt in breiten Grenzen und ist auch vom Alter abhängig. Je jünger das Individuum ist, um so niedrigere Nüchternblutzuckerwerte sind zu erwarten. Werte über 110 mg% im Kindesalter können den Verdacht auf einen Diabetes mellitus lenken, die Diagnose kann als gesichert gelten, wenn bei mehrtägigen wiederholten Bestimmungen die Nüchternblutzuckerwerte 130 mg% übersteigen. Nicht selten wechseln jedoch im Frühstadium der Erkrankung Symptome von Hypo- und Hyperinsulinismus einander ab.

Vom Gesichtspunkt der Differentialdiagnose müssen noch zwei Krankheiten erörtert werden, bei denen die Symptome des Diabetes mellitus im Vordergrund stehen können, ohne daß eine Glykosurie oder Hyperglykämie zu beobachten wäre. Es handelt sich um die Sucrosurie (Rohrzuckerurinieren) und um ein als Galaktosediabetes bezeichnetes Krankheitsbild.

Die Sucrosurie ist eine erbliche Krankheit, die wegen des verhältnismäßig schwierigen Nachweises von Saccharose im Harn sehr selten diagnostiziert wird. Der Rohrzucker reduziert nicht, die Reduktion kann nur durch Hydrolyse festgestellt werden, wobei die Saccharose in Glukose und Fruktose zerfällt. Die Krankheit wird dadurch verursacht, daß sich der Rohrzucker im Darm nicht in Fruktose und Glukose zersetzen kann und infolge dessen unverändert resorbiert wird.

Beim Galaktosediabetes ist der Organismus unfähig, Galaktose zu verarbeiten. Die wichtigsten Merkmale dieses Syndroms sind: Schlechter Ernährungszustand, Hepatomegalie, Galaktosurie und lamellöser grauer Star. Der Blutzuckerspiegel ist erhöht, der Glukosestoffwechsel ist nicht gestört, daher neigen diese Patienten weder zur Acetonurie noch zu Störungen des Ketonkörperstoffwechsels. Bei partieller Galaktose-

intoleranz können die Symptome erst nach Monaten oder Jahren auftreten; durch diese Stoffwechselanomalie erleidet die Leber eine schwere Schädigung, deren Symptome sich in Ikterus, Leber- und Milzvergrößerung, sowie Ascites manifestieren.

Uber die diabetische Lebervergrößerung herrscht allgemein die Auffassung, daß sie sowohl bei Erwachsenen wie auch bei Kindern durch eine unrichtige Behandlung bedingt sei. Nach WHITE steht die Lebervergrößerung mit der pathologischen Fettspeicherung im Zusammenhang. Nach den Untersuchungen von MARKS und YOUNG scheint die Annahme gerechtfertigt zu sein, daß Glykogenablagerungen in der Leber auf endokrine Ursachen zurückzuführen seien. PARNASS und WAGNER lenkten als erste die Aufmerksamkeit auf die Glykogen-Speicherungskrankheit, auch Glykogenose oder Gierke'sche Krankheit genannt, die häufig mit dem Diabetes zusammentrifft.

Im Jahre 1930 hat Mauriac ein Krankheitsbild vom kindlichen Diabetes abgesondert, das durch folgende Merkmale gekennzeichnet ist: Hepatomegalie und Splenomegalie, Zurückbleiben im Wachstum und in der sexuellen Entwicklung, Stammfettsucht und Vollmondgesicht, und als besonders charakteristisch einen Diabetes mit hochgradiger Labilität des Kohlehydratgleichgewichts, bei dem hypo- und hyperglykämische Zustände maß- und regellos miteinander wechseln. Die Auffassung, daß das Mauriac-Syndrom im wesentlichen als Folge einer unzulänglich behandelten Zuckerkrankheit anzusehen sei, wird durch die Beobachtung gerechtfertigt, daß der Zustand der unter diesem Syndrom Erkrankten wesentlich gebessert werden kann, wenn der Diabetes richtig behandelt wird. - Doch nach den Wahrnehmungen sämtlicher Autoren wird es im Kindesalter immer Diabetiker geben, die selbst unter tadellosen Bedingungen äußerst schwer zu behandeln sind und bei denen sich Schwankungen des Blutzuckers zwischen extremen Werten sowie zeitweilige Ketosen kaum vermeiden lassen.

Seit es 1889 MERING und MINKOWSKI gelang,die Zusammenhänge zwischen Diabetes mellitus und Inselapparat klarzulegen, sind wir ständig in der Erforschung der damit zusammenhängenden Probleme weiter vorgedrungen, und viele Forscher erwarben sich Verdienste in der Klärung der Funktion des Pankreas.

Die Langerhans'schen Inseln machen etwa 3 % der Pankreassubstanz aus. Nach den Angaben von OGILVIE wiegt das Pankreas des Neugeborenen durchschnittlich 2,6 g, das des Erwachsenen 66 g. Dagegen steigt das Gewicht der Inselsubstanz von 0,12 g des Neugeborenen nur bis zu 1,07 g bei Erwachsenen. Langerhanssche Inseln wurden bereits bei

einem 73 Tage alten Embryo beobachtet (PEARCE). Das Wachstum der Inseln verläuft bei Kindern unter zwei Jahren und in der Pubertät parallel mit dem Wachstum der Bauchspeicheldrüse, dagegen wachsen die Langerhans'schen Inseln im Alter zwischen 2 und 12 Jahren nur halb so schnell wie die Bauchspeicheldrüse..Bei Säuglingen und Kleinkindern hat die Inselsubstanz ein relativ großes Gewicht. Nach den Angaben von WHITE tritt der Diabetes im Kindesalter gerade zu einer Zeit am häufigsten auf, in der das Wachstum der Langerhans'schen Inseln im Vergleich zum Pankreas zurückbleibt.

Von besonderer Wichtigkeit bezüglich der Pathologie der Zuckerkrankheit ist die Tatsache, daß die Langerhans'schen Inseln α - und ß - Zellen enthalten. Die α- Zellen liefern das Glukagon, ein den Blutzucker erhöhendes, glukolytisches Hormon, die ß - Zellen erzeugen das Insulin. Der Unterschied zwischen den zwei Zellformen beruht auf der Verschiedenheit ihrer Granulierung. Nach den Beobachtungen von FERNER besteht die Inselsubstanz zu 20 % aus α- und zu 80 % aus ß - Zellen. Der Inselapparat des Neugeborenen enthält 50 % α- und 50 % ß - Zellen, das Verhältnis ist also 1 : 1. Bei einem 10-jährigen Kind ist das Verhältnis 1 : 2,5, beim Erwachsenen 1 : 4 zugunsten der ß - Zellen. Beim Neugeborenen sind oft in beträchtlicher Zahl extrainsulinäre Zellen zu finden, was beim Erwachsenen kaum anzutreffen ist. Beim Diabetes mellitus können in extremen Fällen der Krankheit die ß - Zellen völlig fehlen. Bei der histologischen Untersuchung der an Diabetes mellitus Verstorbenen kann sogar das völlige Fehlen der Langerhans'schen Inseln eine auffallende Veränderung sein, worauf SOBOLJEW bereits im Jahre 1900 die Aufmerksamkeit lenkte. Am häufigsten ist bei jungen Diabetikern die hydropische Degeneration vor allem der ß - Zellen, wobei die Zellkerne chromatinarm und pyknotisch werden, die Inselzellen verflüssigen sich und schrumpfen dann zusammen. Charakteristisch für das Kindesalter ist ferner die lymphozytäre Infiltration, auch als Insulinitis bezeichnet. Die Ursache der lymphozytären Infiltration, die nur nach schwerem Diabetes beobachtet wird, läßt sich wahrscheinlich auf den entzündlichen Resorptionsvorgang der in ihrer Funktion erschöpften, degenerierten Inselsubstanz zurückführen.

Die Leber ist, besonders beim Diabetes der Kinder, vergrößert, bedingt durch Glykogenanhäufung und Fettinfiltration. Die Glykogenanhäufung in den Zellkernen kann auch bei anderen Krankheiten vorkommen und ist darum für den Diabetes nicht unbedingt als spezifisch zu betrachten.

Die Nieren der komatösen Patienten sind in der Regel vergrößert, hyperämisch; außerordentlich charakteristisch ist die Gegenwart von Glykogen in den Nierenepithelzellen, das beim kindlichen Diabetes in großen Mengen gespeichert werden kann. Da die Niere eine aktive Rolle in der Zuckerregulierung hat, kann wohl angenommen werden, daß die Glykogenanhäufung in den Epithelzellen durch eine aktive Tätigkeit der Nierenzellen bedingt ist. In schweren Fällen findet sich eine Fettablagerung ähnlich der lipoiden Nephrose auch im Interstitium, ferner Nierenerkrankungen, welche der Disposition der Diabetiker zu Infektionen der Harnwege zuzuschreiben sind: Cystitis, Urethritis, Pyelitis und Pyelonephritis. Nach 10 bis 12 jährigem Bestehen der Zuckerkrankheit treten in der Regel die von KIMMELSTIEL und WILSON beschriebenen charakteristischen Nierenveränderungen auf, die interkapilläre Glomerulosklerose. Im Kindesalter gelangen solche Fälle allerdings kaum zur Obduktion.

Die zwischen der Zuckerkrankheit und den endokrinen Drüsen bestehenden Zusammenhänge veranlaßten die Forscher auch, die Struktur der endokrinen Drüsen bei Diabetikern eingehend zu untersuchen. Bei den an Diabetes verstorbenen Kranken stehen vor allem - sowohl im Kindes- wie im Erwachsenenalter - die degenerativen Veränderungen der Hypophyse im Vordergrund. CUNZ beobachtete neben weniger ausgeprägter Granulation die Verminderung der Zahl und Größe sowie eine Deformierung der eosinophilen Zellen. KRAUS berichtet von einer Wucherung der fötalen Zellen. Ähnliche Veränderungen kommen ebenfalls in den dem Hungern folgenden, kachektischen Zuständen vor. BALO und KISS beobachteten kleine infarktähnliche nekrotische Herde, sowie Kolloidanhäufung und Bindegewebswucherung im Hypophysenvorderlappen. Bei Patienten, die im Koma verstorben sind, ist sowohl in den Zellen der Adenohypophyse als auch der Neurohypohpyse Glykogenablagerung zu erkennen. Die Nebennierenrinde kann dabei außerordentlich lipoidarm sein, besonders bei gleichzeitigem Bestehen von Diabetes und Infektionskrankheit. - Zweifellos sind diese oben beschriebenen Veränderungen als Zustände schwerer Erschöpfung aufzufassen.

Die erbliche Prädisposition des Diabetes kann mit ca. 41 - 57 % angenommen werden, je nach Möglichkeit, die Familiengeschichte danach zu durchforschen. WHITE berichtet von 1072 Kindern, bei denen in 13 % die Eltern, in 18 % die Großeltern und in 1 % nahe Verwandte Diabetiker waren. Ausgehend von der Auffassung, die Krankheit werde rezessiv vererbt, ist anzunehmen, daß alle Kinder, die von zwei diabetischen Eltern stammen, zuckerkrank sein können, wenn ihr Leben der normalen Erwartung

entsprechend verläuft. Nach WHITE kann man mit Sicherheit annehmen, daß der Diabetes eine der Mendel'schen Regel folgende, rezessiv vererbbare Krankheit ist. Im Krankengut jugendlicher diabetischer Patienten von WILSON und seinen Mitarbeitern konnte die Vererbung in 54 % der Fälle nachgewiesen werden. Es gibt auch Auffassungen, wonach nicht die Krankheit des Pankreas, sondern die Anomalie der zentralen Regulierung des Kohlehydratstoffwechsels vererbt wird.

Abgesehen von der komplizierten Vererbungsfolge, die zur Klärung noch weiterer Untersuchungen bedarf, übt sicher die Lebensweise einen entscheidenden Einfluß darauf aus, ob die Krankheit überhaupt auftritt. Nach SNAPPER ist der Diabetes mellitus auch in China keine Seltenheit, doch kommen mit Ketose und Gangrän einhergehende Fälle lediglich bei gutsituierten Menschen vor. In USA finden sich unter den diabetischen Kindern prozentual weniger Juden als unter den Erwachsenen. Interessante Beobachtungen bezüglich des Diabetes in Schweden wurden von DAHLBERG, JORPES, KALLNER und LICHTENSTEIN mitgeteilt. Sie haben das Vorkommen der Zuckerkrankheit in Dörfern, Klein- und Großstädten in ‰ - Werten verglichen und fanden in dieser Beziehung einen merkbaren Unterschied zwischen den Stadt- und Dorfbewohnern im Alter von 40 und 50 Jahren; denn in diesem Alter nimmt die Zahl der städtischen Diabetiker deutlich zu.

Doch bei Prüfung der Frage, nicht nur an einem ausgewählten Krankengut, sondern auch innerhalb verschiedener Länder und Rassen, wird offenbar, daß äußere Umstände und die soziale Lage eine entscheidende Rolle spielen, ohne die Rolle der Vererbung leugnen zu wollen. Die Tatsache der äußeren Einflüsse wird weitgehend untermauert durch die bekannten Faktoren, die sich auf die Zusammenhänge zwischen Fettleibigkeit und Zuckerkrankheit beziehen.

Die Behandlung des kindlichen Diabetes besteht in Insulinsubstitution, Kostregelung, körperlicher Übung und ständiger ärztlicher Kontrolle. Entsprechend dem Charakter der Erkrankung als Insulinmangeldiabetes steht pathogenetisch die Insuffizienz der ß - Zellen im Mittelpunkt und erfordert in fast allen Fällen eine Substitutionsbehandlung mit Insulin, das in verschiedenen Präparationen vorliegt.

Alt-Insulin wirkt am schnellsten mit einem Wirkungseintritt von 15 - 30 Minuten. Das Maximum liegt zwischen 2 und 4 Stunden, die Wirkungsdauer beträgt etwa 6 - 8 Stunden.

Die Ära der Depot-Insuline wurde 1936 mit dem Protamin-Insulin von Hagedorn und Mitarbeitern und dem Protamin-Zink-Insulin (PZ - Insulin) von Scott und Fisher eingeleitet. Von diesen Depot- oder auch Verzögerungsinsulinen steht uns eine ganze Skala verschiedenartig wirksamer und zu kombinierender Insulinpräparate zur Verfügung und nur individuell kann entschieden werden, welches Präparat am geeignetsten ist.

Nach Entdeckung des Verzögerungseffektes durch Protaminzugabe wurden verschiedene salzartige Verbindungen zwischen Insulin und Trägersubstanzen mit verzögerndem Insulineffekt gefunden. 1937 wurde das Surfen-Insulin als Intermediär-Insulin mit einer Wirkungsdauer zwischen Alt- und PZ - Insulin von Lautenschläger und Mitarbeitern entwickelt. Die klinische Wirkung tritt nach etwa 1 Stunde ein, erreicht das Maximum zwischen 2 und 6 Stunden und hat eine Wirkungsdauer von 10 bis 18 Stunden (Depot klar). Eine Mischung von 1 Teil Alt- und 2 Teilen Depot-Insulin ist als Komb-Insulin bekannt. Die kristallinische Surfen-Insulin-Suspension in Kombination mit amorphem Insulin ist als Long - Insulin im Handel und ist mit 24-Stunden Wirkungsdauer ein Langzeitinsulin.

Eine modifizierte Form des PZ - Insulin stellt das NPH - Insulin dar. Sein pH beträgt 7,2, also ein ungefähr neutraler Wert. Im Gegensatz zum PZ - Insulin mit einem Gehalt von 1,25 mg Protamin pro 100 E enthält das NPH - Insulin 0,5 mg Protamin. Nach WHITE entfaltet das Präparat seine Wirkung nach 2 Stunden, die dann ca. 28 Stunden vorhält.

Der Verzögerungseffekt des Protamin- und Surfen-Insulins beruht auf einer salzartigen Bindung zwischen den basischen Gruppen des Protamins bzw. Surfens und den sauren Carboxylgruppen des Insulins. die unter Freisetzung der wirksamen Substanz im subcutanen Gewebe langsam aufgespalten wird (KRAINICK 1954).

In Fortsetzung der Arbeiten von Scott und Fisher führte die Entdeckung, daß geringe Zinkmengen (0,5 - 1 mg/1000 E) die Löslichkeit des amorphen und besonders des kristallinen Insulins zu verzögern vermögen, zur Entwicklung des Lente-Insulins. Der amorphe Insulin-Anteil (Semi-Lente) wirkt 12 - 16 Stunden, der kristalline (Ultra-Lente) über 24 Stunden. Eine Mischung von Semi-Lente (30 %) und Ultra-Lente (70 %) ist das Lente-Insulin.

1958 stellte SCHLICHTKRULL auf dem III. Internationalen Diabetes-Kongreß in Düsseldorf zwei neuartige Insulin-Präparate vor und zwar ein Alt-Insulin aus Schweinepankreas mit einem pH von ca. 7 - Actrapid - und eine Insulin-Kristall-Suspension, die einen retardierenden Effekt

von 14 - 18 Stunden aufweist und der eine bestimmte Menge des oben genannten Actrapid hinzugegeben wurde, sodaß ein Viertel des gesamten Insulingehaltes dieses zweiphasig wirksamen Insulinpräparates in Lösung vorliegt (Rapitard). Der retardierende Effekt der Depot-Komponente beruht auf einem natürlichen, insulineigenen Verzögerungsprinzip und es erübrigte sich die Beimischung unphysiologischer Depot-Hilfsstoffe oder von zusätzlichem Zink.

HALLAS-MØLLER und seine Mitarbeiter haben darauf hingewiesen, daß der biologische Effekt des Insulins von seiner Auskristallisierung abhängt. Die in mannigfacher Form auskristallisierten Insuline haben eine verschiedene Wirkung, die auch mit dem Zinkgehalt und der Pufferung im Zusammenhang steht.

Einige Bemerkungen zur oralen Diabetes-Behandlung scheinen hier angezeigt. Da eine Wirkung der Sulfonylharnstoffe die Produktion endogenen Insulins zur Voraussetzung hat, ist beim kindlichen und juvenilen Diabetes im Gegensatz zum Gegenregulationsdiabetes der älteren Menschen, im allgemeinen nichts zu erwarten. Diese Feststellung von STADIE wird durch die Ergebnisse der Klinik bestätigt. Die Biguanide dagegen erfordern unsere Aufmerksamkeit, da sie auch beim Insulinmangeldiabetes besonders auf die Schwankungen in der Regulation der juvenilen Form günstig wirken können. Sicheres läßt sich allerdings über den Wirkungsmechanismus der Biguanide (Phenyläthyl-Biguanid = Phenformin, Butyl-Biguanid = Silubin) hinsichtlich der Glukose-Utilisation in Leber und Peripherie noch nicht sagen.

Die Insulindosis muß stets individuell der Stoffwechsellage des Patienten angepaßt werden. Die mehrfach untersuchten 24 stündigen Tagesschwankungen des Blutzuckers entscheiden darüber, zu welchen Tageszeiten und wieviel Insulin gegeben werden soll. Der tägliche Insulinbedarf des juvenilen Diabetikers steigt nach der Initialphase mit zunehmender Krankheitsdauer, Gewichtszunahme (Zachau-Christiansen) und mit dem Wachstum (Kelly und Mitarbeiter). Er erreicht in der Pubertätszeit - beim Mädchen zwischen 12. und 15., beim Jungen vom 13. und 17. Lebensjahr - eine Höhe, die über der Substitutionsmenge beim pankreatektomierten Menschen liegt. Nach der Reifezeit stabilisiert sich der Bedarf (Kelly und Mitarbeiter). Auch das spricht für den Einfluß hormonaler Faktoren auf Diabetesentstehung und -verlauf.

Bei der Bestimmung der anfänglichen Insulindosis sind gewisse Regeln zu beachten. Nach WHITE soll bei frischem Diabetes die Dosis am ersten Behandlungstag bei Kindern unter 5 Jahren 10 E, zwischen 5 und 10 Jahren 20 E, zwischen 10 und 15 Jahren 30 E betragen, die später den Zuckerwerten in Blut und Harn entsprechend geändert werden müssen. Säuglinge erhalten im allgemeinen eine Anfangsdosis von 4 - 5 E. Maßgeblich bestimmend ist die Feststellung, ob der Patient acetonfrei ist oder ob die klinischen Symptome der Acidose im Vordergrund stehen.

Neben der Besprechung der Insulineinstellung, der richtigen Behandlung, bei der der Mangel an Insulinwirkung im Organismus durch in entsprechender Menge und Weise gegebenes Insulin ersetzt wird, ist die Frage zu beantworten, wo die obere Grenze der längere Zeit hindurch zu gebenden Insulindosis ist. Nach BARTA ist die entsprechende Insulindosis erreicht, wenn der Nüchternblutzuckerwert 160 mg% nicht übersteigt, der Anstieg des Blutzuckers nach dem Essen im Verhältnis zum Nüchternwert nicht über 100 mg% geht und tagsüber keine Werte unter 100 mg% beobachtet werden (nach Hagedorn-Jensen), und wenn ferner der Harnzucker weniger als 10 % der mit der Nahrung eingeführten Kohlehydrate beträgt.

Insulinschäden können lokal in einer Allergie, der häufigeren Lipodystrophie oder Hypertrophie in Erscheinung treten. Bei Auftreten von Überempfindlichkeitserscheinungen ist das Insulin zu wechseln, gegebenenfalls der Patient durch Verdünnungsreihe zu desensibilisieren. Dem kosmetisch störenden Fettgewebsschwund wird am besten durch fortlaufenden Wechsel der Injektionsstellen begegnet. Zur Beseitigung empfiehlt BERTRAM, das Insulin in die tiefste Stelle der Hautdelle zu spritzen. Schwere Hautveränderungen können eine Resorptionsstörung des Insulins verursachen. Ihre Häufigkeit wird zwischen wenigen und über 50 % angegeben (PALEY).

Bei den Allgemeinschäden steht die der Überdosierung folgende Hypoglykämie im Vordergrund, weil sie zu encephalopathischen Dauerschäden führen kann. Konzentrationsschwäche, cerebrale Anfallsleiden, Demenz, Paresen und andere encephalopathische Symptome sind infolge wiederholter stummer oder bis zum Schock mit Todesfolge führenden hypoglykämischen Zuständen beobachtet worden. (GÜNTHER; DOOSE) So fand Günther unter 8067 insulinspritzenden Diabetikern bei 87 deutliche irreparable Hirnschäden infolge Hypoglykämie. Dementsprechend sind auch pathologische Elektroencephalogramme gefunden worden. Gerade mit der Einstellung des inkonstanten Diabetes des Kindes befinden wir uns [illegible] Grat: Zu wenig Insulin führt zu mangelhafter

Regulierung, zu viel zur Hypoglykämiegefahr.

Ein kurzer Absatz sei der Hypokaliämie gewidmet. Dieses Zustandsbild kann eine ausschließliche Folge der Insulinbehandlung des diabetischen Komas sein. Die häufigsten Ursachen für eine Kaliumverarmung des Organismus sind anhaltende Diarrhoen, übermäßige Diurese und vermehrte Speicherung von Kalium in den Zellen. Am Anfang des Komas besteht infolge der gesteigerten Diurese ein erheblicher Kaliumverlust; hingegen wird die Kaliumaufnahme der Zellen durch die Insulinbehandlung plötzlich gesteigert. Dieser Umstand hat eine rasche Senkung des Serumkaliumspiegels zur Folge, wodurch im Laufe der Insulinbehandlung des diabetischen Komas das akute klinische Bild der Hypokaliämie entstehen kann.

Die Behandlung des kindlichen Diabetes stellt auch insofern ein besonderes Problem dar, als nicht nur der Bestand der Stoffwechselfunktion erhalten und ergänzt werden soll, sondern auch ein normaler Aufbau gewährleistet sein muß. Das Kind soll ja wachsen und sich entwickeln können. Gerade die Thematik der Ernährungsführung des diabetischen Kindes führte zu Auseinandersetzungen zwischen den Anhängern einer freien Kost und den Verfechtern einer strengen Diätführung. Die freie Diätbehandlung, die auf STOLTE zurückgeht, ist bequem - die Kinder dürfen alles essen und es wird so viel Insulin verabreicht, wie es benötigt wird. Die Folge sind starke Blutzuckerschwankungen. Es kommt zu überhaupt keiner Ausbildung eines Stoffwechsel-Tagesrhythmus. Eine freie Kost, über Jahre praktiziert, muß zwangsläufig einen Daueranstieg der erforderlichen Insulineinheiten nach sich ziehen, die Serumcholesterinwerte erhöhen sich und der Zeitpunkt der Spätkomplikationen wird bedrohlich nach vorn gerückt. Die strenge Kost riskiert gar nichts, schaltet sozusagen einen ungefährlichen Spargang ein und benötigt weniger Insulin.

Nach ROSENKRANZ muß die Lösung heißen: geregelte, berechnete Kost. Darunter ist eine Diät zu verstehen, die die optimale geistige und körperliche Entwicklung des kleinen Diabetikers gewährleistet, seinen Stoffwechsel dem eines gesunden Kindes nahebringt, eine günstige Lage zur Verhütung von Komplikationen schafft und die dem Kind auch mundet. Die Durchschnittswerte einer Kost lauten auf 2 - 2,5 g Fett, 4 - 8 g Kohlehydrat und 2 - 3 g Eiweiß pro kg Körpergewicht und Tag. Das Kind erhält damit je nach seinem Alter und Gewicht täglich 35 - 90 g Fett,

100 - 300 g Kohlehydrate und 30 - 80 g Eiweiß. Abhängig von der körperlichen Aktivität weist der Calorienbedarf der Kinder besonders große Schwankungen auf. BIERICH empfiehlt für die entsprechenden Altersstufen eine Calorienzufuhr, wie sie sich aus nebenstehender Tabelle ergibt. Die Verwendung vitaminreicher Gemüse und Obst unter Einrechnung ist dabei nicht nur wünschenswert, sondern lebensnotwendig. Die Insulingabe hat dazu in die richtige Relation zu treten.

Alter	Cal/kg
2 - 4	85
4 - 6	75
6 - 8	65
8 - 10	55 - 60
10 - 12	50 - 55
12 - 14	45 - 50
14 - 16	45

Aus dem Vorhergesagten ergibt sich ohne weiteres, daß die seelische Führung beim diabetischen Kind ganz besonders wichtig ist. Das Kind muß ohne harten Zwang Disziplin in Diät, Bewegung und Insulin erlernen, ist aber in seiner inneren und äußeren Lebensform nicht so ausgeglichen wie der Erwachsene und daher auch mehr als dieser auf das Verständnis seiner menschlichen Umwelt angewiesen. Dem Kind soll einerseits die Angst vor der Krankheit genommen werden, andererseits soll es aber auch die Gefahren von Hypoglykämie und Koma beachten lernen. Die psychische Einwirkung auf den Stoffwechsel ist bekannt (SCHLIACK), eine Zunahme der Glykosurie nach Schreck- oder Angstsituationen ist so geläufig, wie durch Infektionen. Schwere Störungen bis zum Koma können die Folgen solcher Emotionen sein. SPIESS berichtet über seine Erfahrungen mit labilen Patienten, bei denen es sich häufig um sehr sensible Kinder und Neuropathen handelt. LÜBKEN weist in einer Statistik darauf hin, daß viele in ihrer Entwicklung zurückgebliebene Kinder aus einer in materieller und sozialer Hinsicht benachteiligten Umgebung stammen. Dabei hat sich herausgestellt, daß ein erhebliches Zurückbleiben in der somatischen Entwicklung bei Kindern aus guten, sozialen Verhältnissen bei 1,8 %, bei Kindern aus schlechten sozialen Verhältnissen bei 20 % zu beobachten war.

Gut eingestellte diabetische Kinder bedürfen weder im Haus noch in der Schule einer besonderen Behandlung und es ist unter allen Umständen zu vermeiden, daß das zuckerkranke Kind sein Leiden auf Schritt und Tritt als einen Defekt empfindet, durch den es sich seinen Mitmenschen gegenüber als minderwertig fühlt. - Pubertät und Präpubertät können zusätzliche Schwierigkeiten mit sich bringen, die aber wohl mehr auf die sich

wandelnden Beziehungen zur Umwelt als auf Unausgeglichenheit der inneren Sekretion des Pankreas zu beziehen wären. Einen beachtlichen Fortschritt haben die Ferienlager für Diabeteskinder gebracht; sie gehen auf das Modell von JOSLIN und seiner Schule zurück (Lit. bei Krainick und Mitarb. 1958). Hier können die Diabeteskinder unter ärztlicher Aufsicht in altersgemäßer Form zusammensein, so wie es dem gesunden Kinde entspricht. Die Begünstigung der Stoffwechselsituation durch körperliche Übung, wie das leichtere Erlernen selbständigen Spritzens in der Gemeinschaft ist von Vorteil.

Gegen die Einrichtung von Schulheimen für diabetische Kinder sind wegen der Gefahr psychischer Hospitalisierungsschäden von Psychologen und Pädiatern Bedenken erhoben worden. Es ist z.B. nicht einfach, mehrere bisher undisziplinierte Kinder in der Heimgemeinschaft zur erforderlichen Selbstbeherrschung und Diätdisziplin zu erziehen - besonders, wenn die Zahl der undisziplinierten im Heim größer ist als die der disziplinierten Kinder. Sie erfordern viel pädagogisches Geschick und psychologisches Verständnis von Seiten der Erzieher und Ärzte.

Die Ansichten über den Fortschritt der geistigen Entwicklung des jugendlichen Diabetikers divergieren. Neben Untersuchern, die einen gegenüber der Norm erniedrigten Intelligenz-Quotienten (IQ) bei diabetischen Kindern aller Altersklassen feststellten (Miles und Mitarb., Dashiell, Teagarden, Shirley und Mitarb.), finden sich Autoren, die einen überdurchschnittlichen IQ ermitteln (West und Mitarb., Grishaw, White). Ack und Mitarbeiter prüften den IQ von 38 diabetischen Kindern im Vergleich zu je einem gesunden Geschwister und sahen bei Erkrankungsbeginn unter 5 Jahren einen um 10 % niedrigeren IQ bei den Diabetikern. Beim Einsetzen der Zuckerkrankheit über 5 Jahren bestand keine sichere Differenz. Die gleichen Autoren fanden außerdem gewisse Hinweise für eine negative Beziehung zwischen der Anzahl der Hypoglykämien und Acidosen in der Höhe des IQ. Diese Resultate deuten auf die besondere Empfindlichkeit des jugendlichen Gehirns für metabolische Schwankungen hin.

Ein wichtiges Problem ist die Frage der Berufswahl. Es gibt gewisse Berufszweige, die Diabetiker unter keinen Umständen ergreifen sollten, z. B. Piloten, Chauffeure und Berufe, bei denen in Tag- und Nachtschichten gearbeitet werden muß. Hervorragende geistige Anlagen befähigen aber den Diabetiker selbstverständlich auch zur Berufsausübung als Wissen-

schaftler, Feinmechaniker oder dergl., wobei Fähigkeiten, Begabung und Neigung des Patienten sowie Schwere der Erkrankung in Einklang gebracht werden müssen.

Bei der Prüfung der Zusammenhänge des Diabetes mit anderen Krankheiten und den Komplikationen, erhebt sich in erster Linie die Frage, was unter einer Komplikation der Zuckerkrankheit zu verstehen ist. Als Komplikation im engeren Sinne sind die als Folge des diabetischen Stoffwechsels entstandenen und sich seinen Besonderheiten zugesellenden Organveränderungen anzusehen. Bis über 70 % aller Diabetiker erliegen den Gefäßkomplikationen, die allgemein zur diabetischen Angiopathie zusammengefaßt werden. Zum Teil handelt es sich dabei um eine frühzeitige und schwere Arteriosklerose der größeren Gefäße. Besonders charakteristisch für den Diabetes sind jedoch weiter peripher, teilweise im Kapillarbereich lokalisierte Gefäßprozesse. Hier finden sich die typischen Veränderungen, z.B. im Bereich der Niere die nodulären Hyalinisierungen in den Glomeruli oder die aneurysmatischen Prozesse an den kleinen Gefäßen der Retina. LUNDBAEK fand diese Gefäßveränderungen vor allem beim "Long-Term-Diabetes". Er sah die diabetische Retinopathie nach 15 jähriger Dauer der Erkrankung bei Patienten unter 40 Jahren in 87%, zwischen 41 und 60 Jahren in 78 % und über 60 Jahren in 77 % seines Krankengutes. Für die diabetische Neuropathie, der hauptsächlich eine Degeneration der Myelinscheiden zugrunde liegt, können nach FAGERBERG Veränderungen in den Vasa nervorum verantwortlich gemacht werden, die den Gefäßprozessen an der Retina und in der Niere vergleichbar sind. Nach seiner Ansicht könnten die Gefäßschäden der Retinopathie, Nephropathie und Neuropathie trotz geringer morphologischer Unterschiede dieselbe pathogenetische Ursache haben. - Alle Befunde der verschiedensten Autoren lassen vermuten, daß mit dem Diabetes eine diffuse Kapillarerkrankung - eine diabetische Mikroangiopathie - verbunden ist.

Die Ursachen der diabetischen Angiopathie sind bis heute unklar. Besondere Bedeutung hat jedoch die Frage nach der Abhängigkeit des Gefäßschadens von der Dauer und Schwere der Stoffwechselstörung. Auf Grund zahlreicher Beobachtungen ist die Zunahme der Angiopathie mit der Dauer des Diabetes gesichert. Nicht geklärt ist die unterschiedliche Anfälligkeit der Patienten. Einige zeigen frühzeitig Gefäßschäden, andere sind auch nach 20 jähriger Dauer noch frei von gefäßbedingten Symptomen. Die Mehrzahl der Autoren - z.T. angeregt durch die Untersuchungen der JOSLIN'schen Klinik - ist der Ansicht, daß durch eine möglichst weitgehende

Normalisierung des Stoffwechsels die Entwicklung der Gefäßprozesse wesentlich hinausgezögert werden kann.

Unter den für den juvenilen Diabetes bedeutungsvollen Komplikationen muß auch die Cataracta diabetica erwähnt werden. O'BRIEN und ALLEN fanden bei 260 Zuckerkranken unter 21 Jahren in 36 Fällen, also in 13,8 % eine diabetische Veränderung der Linse. Nach WHITE steht das Auftreten der Kataracta nicht mit der Bestehungsdauer der Zuckerkrankheit im Zusammenhang, sondern ist eine Folge der unrichtigen Behandlung. Auch nach den Beobachtungen von DEBRÉ ist die Cataract bei juvenilen Patienten zu erwarten, deren Zuckerkrankheit ungenügend behandelt wurde. Die Kataract kann auch reversibel sein. Nach den Beobachtungen von WACHS und BSALIK hat sich der Star bei einem 16 jährigen Mädchen wieder zurückgebildet. KISS und BARTA berichten von einigen Fällen ihres klinischen Krankengutes, wo beiderseitige Glaskörpertrübungen mehrere Jahre vor den Kataracta zu beobachten waren.

Nach der Aussage von WHITE leiden fast alle Kranken zwischen 20 und 40 Jahren, deren Diabetes vor ihrem 16. Lebensjahr begann und mindestens seit 20 Jahre besteht, an Gefäßkrankheiten. Komplikationen des Gefäßsystems können mehrere Jahre nach Beginn des kindlichen Diabetes auftreten. Die Häufigkeit der verschiedenen Krankheiten des Gefäßsystems weist die folgende prozentuale Verteilung auf: Cerebrovasculäre Sklerose 2,5 %, Koronarinsuffizienz 8 %, Hypertonie 40 %, Nephritis 50 %, Arteriosklerose 75 %, Netzhautblutungen 80 %, retinale Sklerose 85 %, totale Erblindung 15 %. Diese Beobachtungen beziehen sich auf Patienten zwischen 20 und 39 Jahren und enthalten die Fälle, bei denen der Auftritt des Diabetes streng genommen auf das Kindesalter fällt.

IMERSLUND stellt bereits bei unter 10 jähriger Krankheitsdauer vereinzelt diabetische Retinopathien fest, bei 10 - 14 jähriger Dauer sind es 10 %, bei 15 - 19 Jahren 23 %, bei 20 - 24 Jahren 68 %, bei 25 - 29 Jahren 79 % und bei über 30 Jahren 100 %. Bemerkenswert ist dabei, daß mehrere Untersucher feststellten, daß bei gleicher Diabetesdauer die Patienten mit früh beginnender Erkrankung zu einem geringeren Prozentsatz an Angiopathien litten und starben, als Fälle, deren Diabetes im späteren Kindesalter einsetzte. Die Ursache dafür ist nicht völlig geklärt. (Imerslund zit. nach Mattern und Schreier)

In pädiatrischer Beziehung sind diese Tatsachen bedeutungsvoll, da der kindliche Diabetes sozusagen den Boden für die vasculären Spätschäden vorbereitet.

Nach Angaben von DUBLIN beträgt die Lebensdauer eines 10 jährigen zuckerkranken Kindes ungefähr 55 Jahre. In der Vorinsulinära betrug die Mortalität des kindlichen Diabetes praktisch 100 %; nach JOSLIN fiel sie von 60 % auf 10 % oder noch niedrigere Werte mit Beherrschung der Therapie. Die Prognose ist im Säuglingsalter wesentlich ungünstiger als im Kindesalter. Bei Menschen, die nicht im streng aufgefaßten Säuglings- und Kleinkinderalter (bis zu 3 Jahren) an Diabetes erkranken, sind die unmittelbaren Lebensaussichten günstig und mehr als 90 % erreichen das 15. Lebensjahr.

Weitere Fragen der Prognose sind : a) die Entwicklung im Kindesalter und b) die Todesursachen vor dem 15. Lebensjahr.
Die geistige und körperliche Entwicklung der diabetischen Kinder ist im allgemeinen gut, sie bleiben in der Mehrzahl der Fälle in der Schule hinter ihren Schulkameraden nicht zurück, sofern sie gut behandelt sind und falls nicht wiederholte acidotische, komatöse Zustände oder hypoglykämische Anfälle auftreten, die rückwirkend auf die Hypophyse deren Erschöpfung zur Folge haben, was wiederum ein Zurückbleiben in der Entwicklung des Kindes nach sich zieht.

Die Todesursache bei der überwiegenden Mehrzahl der vor ihrem 15. Lebensjahr gestorbenen zuckerkranken Kinder war eine Folge einer assoziierten Infektionskrankheit. Daß einige Kinder im Koma sterben, sollte heute nicht mehr geschehen; es ist meistens dann der Fall, wenn sie schlecht behandelt wurden und verspätet im terminalen Stadium in klinische Behandlung kommen. Durch die moderne Chemotherapie ist es zum Glück möglich, dort wo sich präkomatöse Zustände zu einer schweren Infektionskrankheit gesellen, schneller wirksam zu begegnen. Die quoad-vitam-Prognose der Diabetiker erhält durch die statistischen Daten von FORSELL eine interessante Beleuchtung. Seine Patienten lebten in schlechten Verhältnissen in Finnland. Die Mehrzahl der Todesfälle: 78,3 % fiel auf die Kriegsjahre zwischen 1940 und 1945. Die Todesursache der in der Kinderklinik verstorbenen 18 Kinder war in 9 Fällen eine interkurrente Krankheit (Pneumonie, Sepsis, Nierenentzündung, Lungentbc.).

Von den 9 komatösen Kindern standen 7 nur 2 Tage in Behandlung, da sie sich bei der Einlieferung in die Klinik bereits in einem schweren Intoxikationszustand befanden. Dank unserer Kenntnis der Besonderheiten des kindlichen Diabetes und der besseren Therapie schrumpft die Zahl der Fälle immer mehr zusammen, wo im Lauf der Behandlung aufgetretene hypoglykämische Komplikationen nicht mehr bewältigt werden können.

Was ist nun unter einer ordentlichen Behandlung und einer guten Stoffwechselführung zu verstehen?
Die Auffassungen über eine gute Stoffwechselführung werden von den verschiedenen Autoren sehr unterschiedlich beurteilt. Für eine gute Einstellung fordern JOSLIN und Mitarbeiter eine Normoglykämie und Aglykosurie. Nach DANOWSKI sollte eine möglichst vollständige Kontrolle der Glykosurie der nüchternen und postprandialen Hyperglykämie angestrebt werden, ohne einen manifesten oder subklinischen Insulinschock hervorzurufen. Nicht realistisch sind strenge Aglykosurien und Normoglykämien beim jugendlichen Diabetes, da diese oft gefährliche Hypoglykämien herbeiführen. STRUWE fordert für ein zufriedenstellendes Ergebnis auf jeden Fall Ketonkörperfreiheit in allen Harnportionen und Blutzuckerwerte zwischen 100 und 200 mg%. Eine geringfügige Restglykosurie sollte belassen werden, vor allem, wenn wechselnde körperliche Belastungen zu erwarten sind. Eine Höchstgrenze von 10 % der Kohlehydrateinfuhr sollte nicht überschritten werden. Für HALLAS-MØLLER und Mitarbeiter darf die Blutzuckertagesschwankung 125 mg% nicht übersteigen und der höchste Tageszuckerwert nicht wesentlich über 200 mg% liegen. ENGLESON, FALK, SPIESS, STRENGER und BERTRAM stellen ähnliche Kriterien für eine gute Stoffwechseleinstellung auf.

Ein guter Indikator für die Stoffwechsellage ist die Harnzuckerausscheidung bei normaler Glukoseschwelle. Auch die Blutzuckerkontrollen führen nicht immer zu einem vollständigen und zutreffenden Bild. Der Nüchternblutzucker sagt über den weiteren Verlauf wenig aus; die postprandialen Blutzuckerwerte bilden im allgemeinen die Gipfelpunkte des Tagesprofils. Vor allem für die ambulante Diabetesüberwachung sind deshalb Blutzuckerbestimmungen nach den Mahlzeiten notwendig. Ihre Kenntnis wird von nicht wenigen Autoren für wichtiger als der Nüchternblutzucker gehalten. Die Kenntnis der Tiefpunkte im Blutzuckerverlauf ist besonders nachts zwischen 24^{00} und 4^{00} Uhr wichtig, um nächtliche Hypoglykämien nicht zu übersehen.

Schon aus diesen kurzen Ausführungen geht hervor, daß es schwierig ist, das Blutzuckerverhalten in einfacher Weise zu klassifizieren. Eine Bewertungsnote für die jeweilige Stoffwechselführung wäre jedoch wertvoll bei vergleichenden Untersuchungen von gut oder schlecht eingestellten Patienten, im Hinblick auf die Gefäßschäden oder zur Beurteilung bestimmter therapeutischer Regime, z.B. von Insulinpräparaten oder oralen Antidiabetika.

Im Hinblick auf diese Situation scheint die Suche nach einer Formel gerechtfertigt, die versucht, die Abweichung des Blutzuckers vom normalen Niveau nach oben und unten in einer bestimmten Größe zum Ausdruck zu bringen. Eine Formel - welcher Art sie auch sei - setzt allerdings eine Übereinkunft über die Termine der Blutzuckerbestimmung voraus. Eine theoretisch gut fundierte und auch praktisch anwendbare Berechnungsformel ist nutzlos, wenn ein Autor den Blutzucker postprandial, der andere vor den Mahlzeiten kontrolliert. Außerdem ist ein gewisses Minimum an Bestimmungen wegen der erheblichen Blutzuckerschwankungen im Laufe des Tages erforderlich.

Auf dem IV. Internationalen Diabeteskongreß in Genf, im Juli 1961, berichtete SCHLICHTKRULL über die klinische Bewertung von Insulinpräparaten und deren Objektivierung nach der von ihm und seinen Mitarbeitern entwickelten M - Wert - Methode. Diese Methode gestattet die Beurteilung der diabetischen Stoffwechsellage auf objektiver Basis unter Ausschaltung subjektiver Faktoren; ihr liegt eine mathematische Formel logarithmischer Natur zugrunde, die empirisch gefunden wurde; Einzelheiten über ihre Genese sind in der Originalarbeit nachzulesen.

Die Formel lautet:

$$M\,\frac{BS}{BS} = \left[10 \times \log \frac{BS}{120}\right]^3$$

und wird auf die Blutzuckerwerte des diabetischen Tagesprofils angewendet, die als ein wichtiges Kriterium für eine gute oder schlechte Einstellung angesehen werden können. Für jeden Blutzuckerwert einer Beobachtungsperiode liefert die Formel einen dimensionslosen Zahlenwert $M\,\frac{BS}{BS}$, der als Ausdruck der Abweichung des BZ-Wertes von der Norm gewertet wird, wobei dem BZ-Normalwert (um 120 mg% nach Hagedorn-Jensen) der $M\,\frac{BS}{BS}$ - Wert 0 zukommt. Die Durchschnittsbewertung mehrerer BZ-Werte einer längeren Beobachtungsperiode ergibt sich aus dem arithmetischen Mittel der einzelnen $M\,\frac{BS}{BS}$ - Werte.

Nicht nur der Blutzucker, sondern auch andere Kriterien wie z.B. BZ-Labilität, Glykosurie, Ketonurien und Hyperglykämien entscheiden über eine gute oder schlechte Stoffwechseleinstellung. Auch diese Kriterien bekommen in der M-Wert-Formel Einfluß auf die Bewertung. Eine Stoffwechsellabilität wird von der Formel mit der Korrekturgröße $M^W = {}^1/_{20}\ W$ berücksichtigt, wobei W die Differenz (Amplitude) zwischen dem höchsten und niedrigsten BZ-Wert der Beobachtungsperiode darstellt. Da Glykosurien, Ketonurien und Hyperglykämien im allgemeinen mit hohen bzw. niedrigen BZ-Werten gekoppelt sind, erwies sich eine diesbezügliche Korrektur der Formel als überflüssig, da für solche BZ-Werte eben entsprechend schlechte Beurteilungsgrößen von der M-Wert-Methode geliefert werden.

Somit lautet die Formel in ihrer Gesamtheit bei der Anwendung auf eine Periode von n BZ-Werten:

$$M = \frac{1}{n} \times \sum_{i=1}^{i=n} \left[10 \times \log \frac{BS}{120}\right]^3 + \frac{1}{20}\ W$$

Die graphische Darstellung der Formel (Abb.2) zeigt eine parabelähnliche Funktion, deren M-Werte bei unter der Norm liegenden BZ-Werten erheblich schneller ansteigen, als bei über der Norm liegenden. Dieser Befund deckt sich mit der allgemein vertretenen klinischen Auffassung, nach der z.B. ein BZ-Wert von 50 mg% unter der Norm schlechter zu beurteilen ist als ein BZ-Wert von 50 mg% über der Norm.

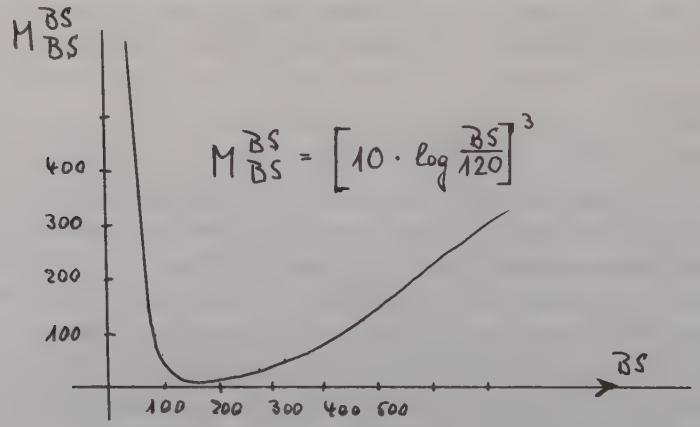


Abb. 2

Eine tabellarische Darstellung der Beziehung zwischen den BZ-Werten und ihren M-Werten erleichtert die M-Wert-Berechnung (Abb. 3).

BS	M BS BS					
	0	100	200	300	400	500
0		1	11	65	140	240
5		0	13	65	145	245
10		0	14	70	150	250
15	740	0	16	75	155	250
20	470	0	18	75	160	260
25	320	0	20	80	165	260
30	220	0	22	85	170	270
35	150	0	25	90	175	270
40	110	0	27	95	180	280
45	77	1	30	95	185	280
50	55	1	32	100	190	290
55	40	1	35	105	195	290
60	28	2	38	110	200	300
65	19	2	41	110	205	300
70	13	3	44	115	210	310
75	9	4	47	120	215	320
80	6	5	50	125	220	320
85	4	7	53	130	225	330
90	2	8	56	135	230	330
95	1	9	60	140	235	340

Abb. 3

SCHLICHTKRULL und Mitarbeiter treffen bei der Einstellungsbewertung eines großen diabetischen Krankengutes folgende Zuordnung zwischen M-Wert und klinischem Urteil:

M - Wert	Klin. Urteil
0 - 18	gute Einstellung
19 - 31	befriedigende Einstellung
32 - - - -	schlechte Einstellung

Wie bei allen Messungen bestehen jedoch gewisse Fehlerquellen hinsichtlich der Auswahl der Daten und der berücksichtigten Zeiträume. Streng genommen sollten nur bei gleich häufiger täglicher Blutzuckerbestimmung während festgelegter Beobachtungsperioden gewonnene M-Werte miteinander in Vergleich gesetzt werden. Während SCHLICHTKRULL und Mitarbeiter für das BZ - Tagesprofil sechs Werte zugrunde legen, beschränkt sich STRATMANN auf nur drei. Auch am Patientengut unserer Klinik in dem entsprechenden Zeitraum konnten in den meisten Fällen nur drei Werte zugrunde gelegt werden. Dabei erscheint es doch sehr fraglich, ob drei Werte ausreichen, um eine verbindliche Aussage über

den Wert der Schlichtkrull'schen Formel machen zu können.

Im folgenden Abschnitt soll über die Erfahrungen mit einem neuartigen Kombinations - Insulin (Novo Rapitard) berichtet werden, das in den letzten 2 1/2 Jahren bei 29 kindlichen bzw. jugendlichen Diabetikern eingesetzt wurde. Es handelt sich um 18 Mädchen und 11 Jungen im Alter von 3 bis 16 1/2 Jahren. Das Erkrankungsalter ist aus der folgenden Tabelle zu ersehen:

Alter	1 - 4 J.	5 - 8 J.	9 - 12 J.	13 und älter
Knaben	6	3	2	0
Mädchen	5	4	9	0

Der Einsatz des hier näher untersuchten, auf einem neuartigen Depotprinzip beruhenden Verzögerungsinsulins, schien deshalb gerechtfertigt, weil ihm die Fähigkeit zugeschrieben wird, vormittägliche Blutzuckerspitzen zu nivellieren und weil die 14 bis 18 Stunden währende Wirkungsdauer ohne Zusatz jedweder Verzögerungshilfstoffe erreicht wurde. Diese Tatsache des Fehlens von Depot-Hilfsstoffen scheint besonders bedeutungsvoll gerade für den kindlichen und jugendlichen Organismus. Ferner wurde durch die im Rapitard erreichte Kombination mit Alt-Insulin durch das Fehlen von Depot-Substanzen überhaupt erst ermöglicht, als dadurch alle interferierenden Einflüsse der Depot-Hilfsstoffe auf das Alt-Insulin vermieden werden. Beide Anteile - Alt und Depot - wirken im Rapitard völlig unbeeinflußt voneinander, sodaß von einem Kombinations-Insulin im wahren Sinne des Wortes gesprochen werden kann. Die Anfangswirkung setzt besonders frühzeitig und kräftig ein, da das im Rapitard enthaltene Alt-Insulin (Actrapid) ein neutrales pH aufweist und unmittelbar zur Resorption gelangt. Im Gegensatz hierzu wird das bisher gebräuchliche Alt-Insulin infolge seiner sauren Reaktion zunächst im subcutanen Gewebe ausgefällt und gelangt erst nach Angleichung an das pH des Gewebes zur Resorption, sodaß der Wirkungseintritt eine gewisse Verzögerung erfährt.

Bei den zu besprechenden Kindern - siehe Tabelle auf S. 35 - wurde das Insulin in der Mehrzahl der Fälle 1 mal täglich injiziert, etwa 15 Minuten vor dem Frühstück, in einigen Fällen erfolgte eine 2 malige Injektion, die im allgemeinen 15 Minuten vor dem Abendessen verabfolgt wurde und 1/3 bis 1/5 der morgendlichen Dosis betrug. Die

Beobachtungsdauer, während der der Blutzucker regelmäßig verfolgt und zur M-Wert-Berechnung herangezogen wurde, betrug 5 Tage. Der zu untersuchende Urin wurde in drei Portionen gesammelt: 8 - 12, 12 - 20 und 20 bis 8 Uhr.

I. Gruppe: 13 Kinder von 29 zeigen M-Werte unter 18.

1. Elke R., geb. 7.7.57. Die Familienanamnese ergibt keine Besonderheiten. Im Alter von 4 Jahren Infektkrämpfe. Erkrankte im Alter von 5 J.10 Mon. mit starkem Durst, zunehmender Mattigkeit und wurde im beginnenden Präkoma stationär aufgenommen. Einstellung bereitete keine Schwierigkeiten. Anfänglich mußten 16 IE Rapitard gegeben werden, was bis zur Entlassung auf 8 IE reduziert werden konnte bei 195 KH.

2. Helmut W., geb. 11.11.60. Familienanamnese ohne Besonderheiten, keine Infekte vorhergegangen. Erkrankte im Alter von 1 Jahr 3 Mon. 14 Tage vor der Aufnahme bestand starker Durst, es wurde viel Wasser gelassen, Appetit war schlecht. Einstellung ohne Schwierigkeiten zunächst über 3 malige Injektion von je 4 E Actrapid Übergang auf 8 E Rapitard. (M-Wert 14,3) Da der Blutzucker zu niedrig bzw. die Depotwirkung des Rapitard zu lang war, wurde auf Semilente übergegangen. Die Entlassung erfolgte mit 8 E Semilente und 155 KH

3. Gabriele F., geb.1.1.54. Familiär keine Besonderheiten, keine Infekte vorangegangen. Erkrankte mit 9 Jahren 11 Mon., etwa 5 Wochen vor der stationären Aufnahme auffallende Appetitlosigkeit, Durst und Gewichtabnahme. Aufnahme im Präcoma. Erhielt zunächst 3 mal täglich je 8 E Actrapid, wobei der BZ zwischen Werten von 120 mg% und 230 mg % schwankte, sich dann aber einpendelte. Die anfängliche Dosis von 32 E Rapitard konnte bis zur Entlassung reduziert werden auf eine einmalige Injektion von 20 E und 240 KH.

4. Heinz-Jürgen B., geb. 16.8.51. Hier liegt familiäre Belastung vor. Ein Bruder der Mutter erkrankte mit 16 Jahren nach einem Unfall an Diabetes und verstarb mit 17 Jahren wahrscheinlich im Coma diabeticum. Eine 16 jährige Schwester hat ebenfalls einen Diabetes. - Die Familie kam 1961 aus der Ostzone, wo der Junge im Alter von 5 Jahren erkrankt war und in der Universitätsklinik Rostock auf 2 tägliche Injektionen von je 12 E Neo-Depot-Insulin eingestellt worden war. Die Kost wurde frei gehandhabt; bei den sehr einsichtigen Eltern war die Führung gut, sodaß es nie zu wesentlichen Dekompensationen kam. Stationäre Aufnahme erfolgt zur Kontrolle der Einstellung. Übergang auf Rapitard gelingt ohne weiteres, Entlassung erfolgt mit 32 E Rapitard, wird aber wegen der Schocknähe weiter reduziert auf 28 E und 195 KH.

5. Renate B., geb.17.7.51. Ein Bruder hat seit dem 14. Lebensjahr einen Diabetes, sonst familiär nichts bekannt. Ersteinstellung erfolgt im Alter von 11 Jahren. Auch hier waren Durst, Appetitlosigkeit und auffallende Abmagerung vorausgegangen. Erhält zunächst 28 E Actrapid verteilt auf 3 tägliche Injektionen, dann Übergang auf 1 mal 32 E Rapitard, das bis zur Entlassung auf 12 E reduziert werden kann bei 175 KH. Als Nebenbefund wurde ein kleiner haemorrhagischer Bezirk an der Blasenhinterwand festgestellt, der unter entsprechender Medikation ausheilte.

6. Marita M., geb.29.7.54 Familiäre Belastung nicht feststellbar. Erkrankt 3 Monate nach überstandener Grippe und Angina im Alter von 9 Jahren an Diabetes mellitus. BZ-Werte in den ersten 8 Tagen stark schwankend zwischen Werten von 80 bis 260 mg% trotz 3 maliger Verabfolgung von je 4 E Actrapid. Nach Umstellung auf 28 E Rapitard morgens und in den ersten beiden Tagen mittags noch je 8 E Actrapid Normalisierung des Stoffwechsels bei einer altersentsprechenden Kost mit 240 KH. Bis zur Entlassung war Reduzierung der Insulinmenge auf 16 E möglich.

7. Elfriede M., geb.17.1.61. Familiär keine Besonderheiten, keine Infekte vorangegangen. Aufnahme erfolgte im Präkoma, nachdem schon einige Tage vorher starker Durst und Unruhe des Kindes beobachtet worden war, im Alter von 2 Jahren. Nach anfänglicher guter Einregulierung Durchfallstörung, wobei das Kind innerhalb weniger Stunden schwer toxisch wurde mit schwerer Dekompensation des Stoffwechselgeschehens und BZ-Werten um 420 mg%. Nach Infusion entsprechender Salzlösungen, um Elektrolytverschiebungen auszugleichen, rasche Erholung und Normalisierung der BZ-Werte. Entlassung mit einer 1 maligen Injektion von 12 E Rapitard und 130 KH.

8. Eugen M., geb. 1.9.52. Erkrankt im Alter von 10 J. 1 Mon., keine familiäre Belastung, keine vorangegangenen Infekte. Etwa 14 Tage vor der stationären Aufnahme starker Durst und zunehmendes Erbrechen. Einlieferung im Präcoma mit einem BZ von 466 mg%. Einstellung ohne Schwierigkeiten über 24 E Actrapid verteilt auf 3 Injektionen auf zunächst 28 E Rapitard, das bis zur Entlassung reduziert werden konnte auf 8 E und 210 KH.

9. Elisabeth B., geb. 6.5.51. Erkrankt im Alter von 10 J. 7 Mon. Der Sohn einer Schwester mütterlicherseits erkrankte im Alter von 15 J. an Diabetes, sonst keine Erkrankungen in der Familie bekannt. Etwa 2 Wochen vor der Aufnahme zunehmender Durst und nächtliches Einnässen, dabei starke Gewichtsabnahme. Einlieferung im Präkoma mit einem BZ von 320 mg%. Einstellung bereitet keine Schwierigkeiten, erfolgt nach anfänglicher Obst-Gemüse-Diät auf 3 malige Injektion von je 8 E Actrapid auf 36 E Rapitard, was bis zur Entlassung reduziert werden kann auf 1 einmalige Injektion von 12 E und 200 KH.

10. Angelika P., geb.21.11.52. Erkrankt im Alter von 11 J. 2 Mon., es sind weder Infekte vorangegangen, noch ist eine familiäre Belastung mit Diabetes mellitus bekannt. In den letzten 3 Wochen vor der stationären Aufnahme starker Durst und Mattigkeit, kommt noch in einigermaßen gutem Zustand zur Einlieferung mit einem BZ von 236 mg%. Einstellung ohne Schwierigkeiten, Eltern und Kind sehr einsichtig. Entlassung mit 20 E Rapitard und 250 KH.

11. Inge M., geb. 29.6.55. Erkrankt im Alter von 6 J. 6 Mon., 1 Bruder der Mutter ist Diabetiker, sonst keine Besonderheiten, keine Infekte. Schon einige Monate vor Feststellung der Erkrankung war zunehmender Durst und Gewichtsabnahme beobachtet worden. Einstellung erfolgte zunächst über Alt-Insulin auf ein ausgesprochen lang wirkendes Insulin mit einer einmaligen Injektion von 12 E, danach Übergang auf Rapitard, das bis zur Entlassung auf 8 E reduziert werden kann bei 150 KH.

12. Ursula F., geb. 27.7.52. Keine familiäre Belastung , keine vorangegangenen Infekte. Erkrankt im Alter von 11 J. 7 Mon. Einstellung bereitet keine Schwierigkeiten über 3 malige Injektionen von je 4 E Actrapid auf 20 E Rapitard, das bis zur Entlassung auf 8 E reduziert werden kann bei 213 KH.

13. Rüdiger Qu., geb. 19.2.55. Familiär keine Besonderheiten. Nach einer Appendektomie im Mai 1963 zunehmende Müdigkeit und Gewichtsabnahme, viel Durst, Feststellung des Diabetes mellitus im Alter von 8 J. 7 Mon. Einlieferung erfolgte im Präkoma, Einstellung ohne Schwierigkeiten auf 16 E Rapitard und 238 KH. Da die häuslichen Verhältnisse sehr ungünstig sind mit einer sehr unvernünftigen, unbeherrschten Mutter, war seit der Ersteinstellung schon wieder mehrfache stationäre Aufnahme erforderlich.

II. Gruppe: Hierzu gehören 5 Kinder mit M-Werten zwischen 19 und 31, d.h. also nach SCHLICHTKRULL mit einer mittelmäßigen bis befriedigenden Einstellung.

14. Wolfgang C., geb. 1.5.51. Der Großvater väterlicherseits hatte einen Altersdiabetes. Das Kind wurde mit 1 Jahr gegen Pocken geimpft und machte im Anschluß daran eine Pockenencephalitis durch, bei der gleichzeitig ein Diabetes mellitus festgestellt wurde. Wegen starker BZ-Schwankungen immer wieder stationäre Aufnahmen erforderlich, was in einem außerhalb gelegenen Krankenhaus erfolgte. Stationäre Aufnahme hier zur Kontrolle der Einstellung. Einlieferung erfolgte mit einem BZ von 258 mg% und 2 maligen Injektionen von morgens 24 und abends 8 E Depot-Insulin. Die BZ-Werte blieben stark schwankend, es wurden mehrer Insuline versucht, Entlassung erfolgte mit 2 täglichen Injektionen von morgens 32 E und abends 12 E Komb-Insulin und 165 KH.
Hier liegt bereits ein Augenbefund vor: links unterhalb der Papille winzige Blutungen, aber keine sicheren Mikroaneurysmen feststellbar.

15. Monika C., geb. 7.11.53. Ist die Schwester des vorgenannten Wolfgang und erkrankte im Alter von 9 Jahren. Einstellung erfolgte durch die Eltern, die durch die schon jahrelang bestehende Erkrankung des Sohnes über eine gewisse Erfahrung verfügten. Kam mit BZ-Werten zwischen 150 mg% und 340 mg%, eingestellt auf 12 E Depot-Insulin zur Kontrolle, wurde nach 9 Tagen umgestellt auf eine einmalige Injektion von 20 E Rapitard und 165 KH. BZ-Schwankungen bestanden weiterhin, die Werte hielten sich jetzt zwischen 110 und 260 mg% .

16. Renate B., geb. 20.11.47. Ein Bruder der Mutter erkrankte mit 16 Jahren nach einem Unfall an Diabetes und verstarb mit 17 J. wahrscheinlich im Koma diabeticum. Ein 10 jähriger Bruder von Renate erkrankte ebenfalls an Diabetes. Im vorliegenden Falle ist die Erkankung schon 14 Jahre lang bekannt und erforderte vielfache stationäre und ambulante Kontrollen. Pubertätsbedingt starke BZ-Schwankungen, sodaß nach 7 tägigem stationären Aufenthalt, während dessen morgens 52 E und abends 8 E Rapitard gegeben wurden, auf 3 malige tägliche Injektionen von je 16 - 20 E Actrapid und eine Obst-Gemüse-Diät umgestellt wurde. Nach 9 Tagen unter diesem Regime Umstellung auf 64 E Rapitard und 195 KH, wobei die BZ-Werte zwischen 60 und 240 mg% schwankten. Augenhintergrundsveränderungen noch nicht nachweisbar.

17. Ingrid K., geb. 25.1.55. Vater der Mutter hatte einen Altersdiabetes, sonst familiär keine Besonderheiten. Infekte nicht vorhergegangen. Wird im schweren Koma diabeticum eingeliefert mit einem BZ von 960 mg %. Den Eltern war seit drei Wochen bestehender starker Durst aufgefallen. (Alter 7 J. 7 Mon.) Unter Infusionsbehandlung und hohen Dosen Actrapid i.v. am ersten Tag wurde auf 28 E Actrapid verteilt auf 3 Injektionen täglich übergegangen bei Obst-Gemüse-Diät. Nach 9 Tagen hatte sich der Stoffwechsel soweit

normalisiert, daß vorübergehend kein Insulin mehr gebraucht wurde. Beim Übergang auf Normalkost mit 175 KH stiegen die BZ-Werte wieder an, sodaß täglich 1 Injektion von 12 E Rapitard erforderlich wurde. BZ-Werte auch in der Folgezeit recht schwankend, Entlassung erfolgt mit 12 E Rapitard und 175 KH, BZ-Werte liegen zwischen 65 und 210 mg%.

18. Hildegard Sch., geb.5.10.50. Familiär keine Belastung. Keine Infekte vorangegangen. Erkrankte mit 9 J. 9 Mon. Mutter sehr uneinsichtig und unvernünftig, daher häufige stationäre Aufnahmen erforderlich, da immer wieder Dekompensationen auftraten. Es wurden verschiedene Insuline eingesetzt, um eine optimale Einstellung zu erreichen. Die M-Wert-Berechnung wurde für das Regime Novo Lente mit morgens 60 E abends 12 E vorgenommen, sowie für das Regime morgens 44 E abends 16 E Rapitard. Die Stoffwechsellage ist unter Rapitard eindeutig besser, wenn auch nicht optimal, die BZ-Werte schwanken zwischen 90 und 300 mg%, was jedenfalls auch auf die beginnende Pubertät zurückzuführen ist.

III. Gruppe: Hierzu gehören 10 Kinder mit M-Werten über 31, eine als schlecht zu bezeichnende Einstellung.

19. Sieglinde H., geb. 4.2.49. Erkrankte mit 12 J.4 Mon., familiäre Belastung ist nicht bekannt. Ersteinstellung auf 24 E Long-Insulin bereitete s.Zt. keine Schwierigkeiten, da das Kind sehr anstellig war, Eltern allerdings sehr uneinsichtig. Starke BZ-Schwankungen - sicher pubertätsbedingt - führten zur stationären Aufnahme in dem Zeitraum, der bei der M-Wert Berechnung kritisch betrachtet wurde. Bei 2 maliger Injektion von Novo Lente 40 E morgens und 8 - 12 E abends ist die Stoffwechsellage besser als bei einer einmaligen Injektion von 60 E Rapitard mit 212 KH unter beiden Regimen.

20. Angela F., geb. 6.3.60. Ein Großvater hat einen Altersdiabetes. Erkrankt im Alter von 2 J. 9 Mon., nachdem 8 Tage vor der Aufnahme der zunehmende starke Durst von den Eltern beobachtet wird. Einstellung schwierig wegen starker BZ-Schwankungen. Erkrankt während des stationären Aufenthaltes an Mumps, der 4 Wochen vorher am Heimatort aufgetreten war. Sehr schnell in Schocknähe. Entlassung erfolgt mit 1 einmaligen Injektion von 16 E Rapitard und 154 KH, die BZ-Werte schwanken zwischen 60 und 280 mg%.

21. Karl-Arno Sch., geb. 22.6.60. Der Großvater mütterlicherseits ist mit 26 Jahren an Diabetes gestorben, sonst familiär keine Besonderheiten. Keine vorangegangenen Infekte. Erkrankt im Alter von 2 J. 3 Mon. Mit 24 E Actrapid verteilt auf 3 malige tägliche Injektionen kehren die anfangs sehr schwankenden BZ-Werte zur Norm zurück, sodaß nach 8 Tagen auf 24 E Rapitard übergegangen werden kann. Da die BZ-Werte unter Rapitard zu tief absinken, wird auf Semilente umgestellt, das kürzer wirkt; Entlassung erfolgt mit 12 E Semilente und 155 KH. Die BZ-Werte liegen zwischen 65 und 160 mg %.

22. Otto K., geb. 15.8.48. Keine familiäre Belastung. War im Alter von 9 Jahren erkrankt und s.Zt. auf 48 E Long-Insulin eingestellt worden, wurde ambulant regelmäßig kontrolliert und da häufig in Schocknähe, mußte die Insulindosis immer wieder reduziert werden, außerdem starke Toleranzverschlechterungen durch psychische Einflüsse. In der Pubertät vermehrt starke BZ-Schwankungen , meist zwischen 65 und 415 mg%, sodaß die Einstellung stationär korrigiert werden muß. Zunächst morgens 1 malige Injektion von 52 E Rapitard + 8 E Actrapid und 237 KH, womit Entlassung

erfolgte (M-Wert = 72). Nach 3 Wochen erneute stationäre Kontrolle wegen Hypoglykämieneigung. Insulin wird jetzt anders verteilt: Morgens 48 E Rapitard und mittags 8 E Actrapid. Insulintoleranz jetzt wesentlich besser, die mittägliche Insulindosis kann fortgelassen werden, Entlassung erfolgt mit 44 E Rapitard und 237,5 KH (M-Wert = 48,0). Bei späteren ambulanten Kontrollen besserte sich die Insulintoleranz weiterhin, sodaß bis zum Sommer 1964 auf 30 E Rapitard reduziert werden konnte.

23. Edeltraud B., geb. 30.6.52. Familiär keine Belastung mit Diabetes mellitus bekannt. Erkrankte im Alter von 6J.und 10 Mon. Ausgesprochen schwieriges, sehr lebhaftes Kind, in den Eßgewohnheiten völlig undiszipliniert, dazu häusliche Verhältnisse sehr ungünstig, da Eltern geschieden und Mutter ohne jegliche Autorität. Nach jedem stationären Aufenthalt, der alle paar Wochen fällig ist, wird genauer Kostplan mitgegeben, trotzdem immer wieder erhebliche Dekompensationen wegen Diätfehlern. Aufnahme erfolgt dann fast immer im Präkoma oder Koma. Versuche, in Diabetikerheimen eine Besserung zu erreichen, schlugen fehl, da aus disziplinarischen Gründen bald wieder die Entlassung erfolgte. Eine befriedigende Einstellung ist unter diesen Verhältnissen kaum zu erreichen, zumal auch bei den stationären Aufenthalten die BZ-Werte stark schwankten und spontan von über 400 mg% auf 47 mg% absanken. Nach 3 wöchigem stationären Aufenthalt August 1963 erfolgte Entlassung mit 20 E Rapitard morgens und 8 E Rapitard mittags mit 250 KH (M-Wert = 37,6). In einer Heimschule war auf Komb-Insulin umgestellt worden, das bei einer erneuten stationären Kontrolle belassen wurde. Entlassung erfolgte mit 32 E Komb-Insulin morgens und 12 E mittags (M-Wert = 72,5) und 250 KH.

24. Manfred R., geb. 6.9.47. Eine familiäre Belastung ist nicht in Erfahrung zu bringen. Erkrankt mit 7 Jahren und steht seit 1955 hier in ambulanter Kontrolle und ist auf Long-Insulin eingestellt. Stationäre Kontrolle und Neueinstellung erfolgt wegen zu hoch liegender BZ-Werte. Kommt mit 64 E Long-Ins. morgens und BZ-Werten, die zwischen 520 und 150 mg% liegen und mit einer Acetonurie. Umstellung auf 60 E Rapitard morgens 20 E Actrapid mittags, Urin ist jetzt acetonfrei und bis zur Entlassung auch harnzuckerfrei. Entlassung unter dem nämlichen Regime mit 237,5 KH.

25. Waltraud L., geb. 1.5.49. Erkrankt mit 2 J. 2 Mon. an Diabetes mellitus, eine familiäre Belastung kann nicht in Erfahrung gebracht werden. Ist von häufigen stationären Aufenthalten und regelmäßigen ambulanten Kontrollen gut bekannt, ausgesprochene Hypoglykämieneigung. Mit 9 J. Umstellung auf Lente-Insulin, da eine Insulinallergie besteht und andere Insuline nicht vertragen werden. Pubertätsbedingt starke BZ-Schwankungen, immer wieder hypoglykämische Schocks, da ungleichmäßig gegessen wird, außerdem hohe Harnzuckerausscheidung, sodaß stationär Neueinstellung erfolgen muß. In der 1.Woche 60 E Lente-Insulin morgens und 8 E Actrapid mittags, BZ-Werte liegen zwischen 200 und 350 mg% (M-Wert = 66,2). Von der 2. Woche an Umstellung auf Rapitard mit 60 E morgens und 12 E Actrapid mittags, BZ-Werte liegen jetzt zwischen 110 und 280 mg% (M-Wert = 35,3), die KH - Menge betrug gleichbleibend 300. Im März 1963 wurden im Augenhintergrund erstmals Mikroaneurysmen festgestellt und durch weitere augenärztliche Kontrollen die Diagnose einer Retinopathia diabetica bestätigt.

26. Dieter S. geb. 18.6.56. Erkrankt mit 2 J. 6 Mon. Familiäre Belastung mit Diabetes mellitus ist nicht bekannt. Ist ein schlechter Esser, darum immer wieder Schockneigung. Einstellung erfolgte s.Zt. mit Long-Insulin, Stoffwechselsituation wird ambulant regelmäßig kontrolliert. Wegen zunehmender Hypoglykämieneigung bei sehr stark schwankenden BZ-Werten stationäre Neueinstellung, wo mehrere Insuline ausprobiert wurden, ohne daß eine optimale Einstellung gelang. Eine kritische Betrachtung zweier Beobachtungszeiträume während dieser Zeit ergibt folgenden Stand: 1 einmalige Injektion Long-Insulin 20 E bei 230 KH und BZ-Werten zwischen 75 und 280 mg% ergibt einen M-Wert von 23,4. Entlassung erfolgte - wie es auch in den Tagen zuvor gehandhabt wurde - mit 12 E Rapitard morgens und 8 E Rapitard um 16 Uhr bei 230 KH und BZ-Werten zwischen 60 und 296 mg%, M-Wert = 31,9.

27. Joachim B., geb. 26.1.58. Erkrankt mit 3 J. 3 Mon., aus der Familienanamnese ist erwähnenswert, daß eine Schwester des Vaters mit 26 Jahren an Diabetes mellitus verstorben ist. War auf Long-Insulin eingestellt worden und kam mit Fieber und wegen Verdacht auf eine rheumatische Arthritis zur stationären Aufnahme. Nach enstsprechender Behandlung erfolgte beschwerdefreie Entlassung. Da eine Stoffwechselfekompensation nicht vorlag, wurde das Insulin belassen: 24 E Long-Ins. 1 mal täglich und 105 KH.

28. Klaus-Jürgen M., geb. 30.6.55. Erkrankt mit 2 J. Keine familiäre Belastung. Einstellung von Anfang an schwierig. Macht 1961 einen grippalen Infekt durch und zeigt im Anschluß daran tonisch-klonische Krämpfe, die anfänglich als Hypoglykämien gedeutet wurden, jedoch nach mehreren EEGs als echtes Krampfleiden diagnostiziert wurden. Vom 16.11.bis 20.12.62 stationäre Aufnahme zur Neueinstellung und antiepileptischen Behandlung. Während des stationären Aufenthaltes beobachtete man, daß die Krampfanfälle vorzugsweise bei relativ niederen BZ-Werten auftraten, aus diesem Grunde wurde das BZ-Niveau bewußt etwas hoch gehalten. Entlassung erfolgte mit 1 Injektion 28 E Rapitard täglich und 185 KH. Der M-Wert liegt im vorliegenden Falle hoch mit 71,3 .

29. Erika Z., geb. 28.1.52. Eine Schwester des Vaters ist Diabetikerin. Hat 4 Wochen vor Feststellung des Diabetes Masern durchgemacht und kommt im Alter von 6 J. 9 Mon. zur Einstellung des Diabetes. Keinerlei Schwierigkeiten, das Kind ist folgsam und anstellig, die Eltern sehr vernünftig. Entlassung mit 1 Injektion 40 E Long-Insulin und 256 KH, wegen Schockneigung kann die Insulindosis nach wenigen Tagen zu Hause auf 32 E reduziert werden. Ambulant erfolgte die Umstellung auf Rapitard, wobei die Insulin-Dosis noch weiter reduziert werden konnte auf 24 E in einer täglichen Injektion.

Patient	Dauer des Diabetes	Ersteinstellung auf	M - Wert	korrig. M - Wert	Neueinstellung auf	M - Wert	korrigiert. M - Wert
1. Elke R. 9.7.57	1 J.	1 x 8 E Rap.	5,1	5,1			
2. Helmut W. 11.11.60	1 1/2 J.	1 x 8 E Rap.	6,9	5,2	1 x 8 E Semi-lente	14,3	7,7
3. Gabriele F. 1.1.54	1/2 J.	1 x 20 E Rap.	9,5	8,4			
4. Heinz-J.B. 16.8.51	8 J.	1 x 32 E Rap.	11,4	6,2			
5. Renate B. 17.7.51	2 J.	1 x 12 E Rap.	10,7	8,5			
6. Marita M. 29.7.54	1 J.	1 x 16 E Rap.	4,8	3,9			
7. Elfriede M. 17.1.61	1 1/2 J.	1 x 12 E Rap.	17,5	16,8			
8. Eugen M. 1.9.52	1 1/2 J.	1 x 12 E Rap.	10,9	7,8			
9. Elisab.B. 6.5.51	2 1/2 J.	1 x 12 E Rap.	6,6	6,2			
10. Angela P. 21.11.52	frisch aufgetret.	1 x 20 E Rap.	10,1	11,1			
11. Inge M. 29.6.55	2 1/2 J.	1 x 8 E Rap.	6,9	3,8			
12. Ursula F. 27.7.52	frisch aufgetret.	1 x 8 Rap.	8,6	7,0			
13. Rüdiger Q. 19.2.55	1 J.	1 x 16 E Rap.	13,5	13,9			
14. Wolfgang C. 1.5.51	12 J.	2 x Komb. 32 + 12 E	18,4	21,7			
15. Monika C. 7.11.53	1 J.	1 x 16 E Dep.	41,7	45,7	1 x 20 E Rap.	30,4	33,1
16. Renate B. 20.11.47	14 J.	1 x 64 E Rap.	26,4	18,9			
17. Ingrid K. 25.1.55	2 J.	1 x 12 Rap.	20,6	14,2			
18. Hildeg.Sch. 5.10.50	2 J.	2 x Lente 52 + 28 E	53,1	46,0	2 x Rap. 52 + 20 E	29,3	33,2
19. Sieglinde H. 4.2.49	3 J.	2 x Lente 40 + 8 E	20,7	16,8	1 x 64 E Rap.	35,6	37,9
20. Angela Fr. 6.3.60	1 1/2 J.	1 x 16 E Rap.	35,8	22,3			
21. Karl-Arno S. 22.6.60	1 1/2 J.	1 x 16 E Rap.	40,2	20,8	1 x 12 E Semi-lente	33,9	29,2
22. Otto K. 15.8.48	5 J.	1 x 44 E Rap.	48,0	42,0			
23. Edeltraud B. 1.5.49	9 J.	2 x Rap. 20 + 8 E.	37,6	39,5	2 x Komb. 28 + 12 E	72,5	80,5
24. Manfred R. 6.9.47	9 J.	1 x 44 E Long + 1 x 20 E Act.	121,0	131,0	1 x 60 E Rap. +1 x 20 E Actr.	32,9	38,9
25. Waltraud L. 1.5.49	13 J.	1 x 60 E Lente + 1 x 8 E Actr.	68,0	76,9	1 x 60 E Rap. +1 x 12 E Actr.	35,3	42,8
26. Dieter S. 18.6.56	6 J.	1 x 20 Long	26,3	30,0	2 x Rap. 12 + 8 E	31,9	31,6
27. Joachim B. 26.1.58	3 1/2 J.	1 x 24 E Long	33,8	24,2			
28. Klaus-J. M. 30.6.55	7 J.	1 x 28 E Rap.	71,3	80,0			
29. Erika Z. 28.1.52	6 J.	1 x 36 E Long			ambulant auf 1 x 32 E Rap.		

Aus jeder der Gruppen I, II und III werden in Folgenden je drei entsprechend typische Verlaufskurven dargestellt. Bei diesen Kurven bedeuten die unteren Säulen die verabfolgte Insulindosis in I.E., die mittlere Kurve betrifft den Blutzuckerverlauf und auf dem oberen Teil ist die in 24 Stunden ausgeschiedene Harnzuckermenge (Glukose) in g verzeichnet.

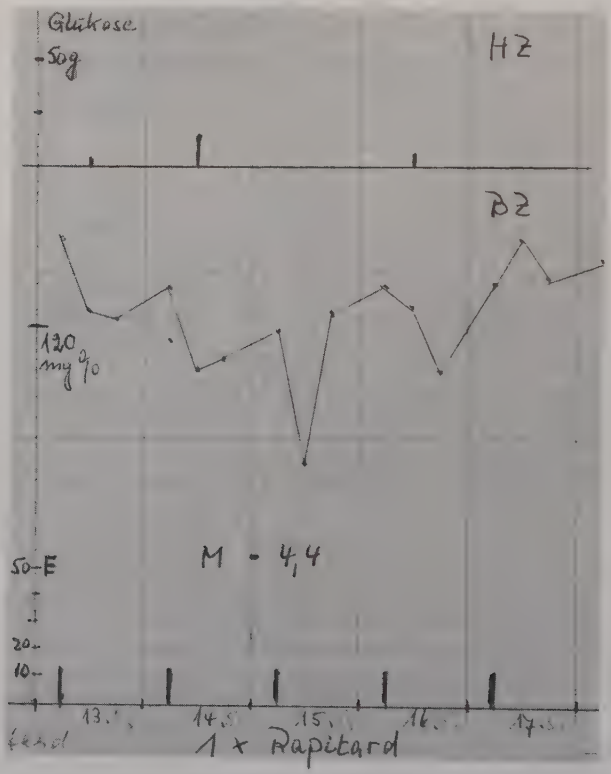


Abb. 3 a

Bei den Abbildungen 3 a, b und c handelt es sich um Ersteinstellungen, die ohne Schwierigkeiten vorzunehmen waren (Nr. 1, 6 und 10).

Bei den drei Verlaufskurven der nächsten Gruppe, die in den Abbildungen 4 a, b und c wiedergegeben sind (Nr. 16, 17 und 18), handelt es sich in 2 Fällen um schon länger bekannte Erkrankungen, wo die Neueinstellung durch die beginnende Pubertät sich von Mal zu Mal schwieriger gestaltete und sich in einem Falle nur mit zwei Injektionen erreichen ließ. Bei der

Abb. 3b

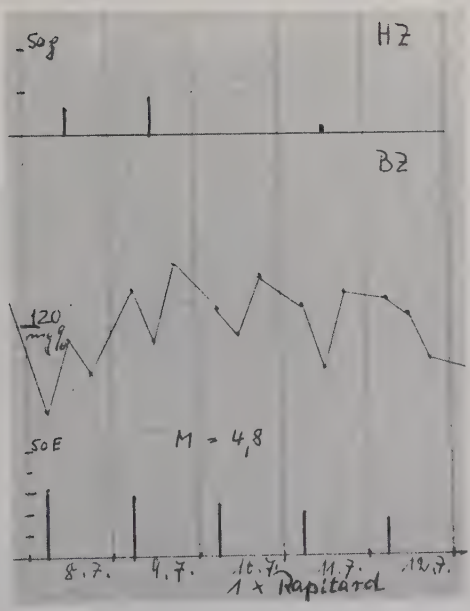
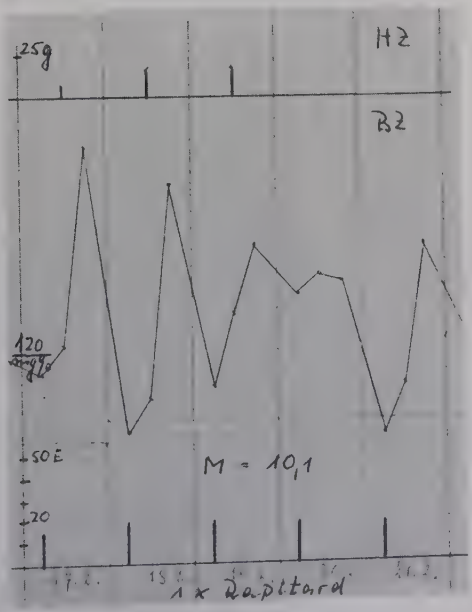

50g
HZ
BZ
120
50E
M = 4,8
8.7.
9.7.
10.7.
11.7.
12.7.
1 x Rapitard

Abb. 3c


25g
HZ
BZ
120
50E
20
M = 10,1
1 x Rapitard

Ersteinstellung ist auffallend, daß die BZ - Werte im ganzen sehr stark schwanken bei gleichbleibender Insulinmenge und Diät.

Abb. 4 a

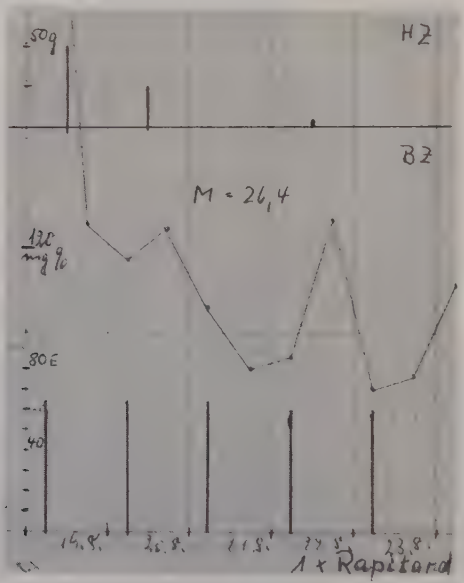
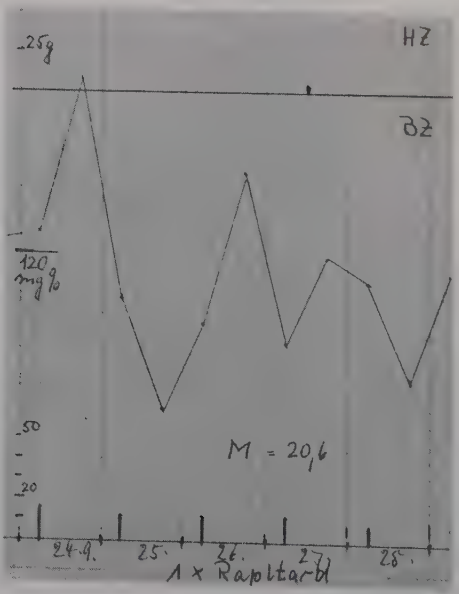


Abb. 4 b



In den Abbildungen 4 c und d wurden die Blutzuckerverlaufskurven von Nr. 18 sowohl unter Lente wie auch unter Rapitard gegenübergestellt.

Abb. 4 c

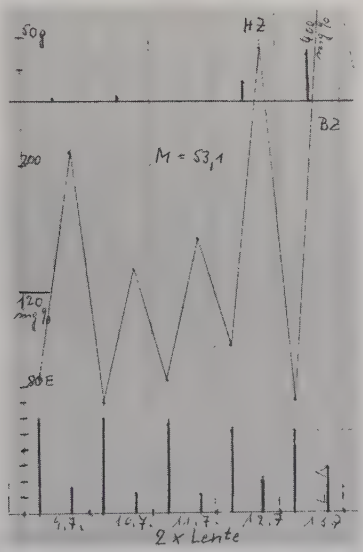
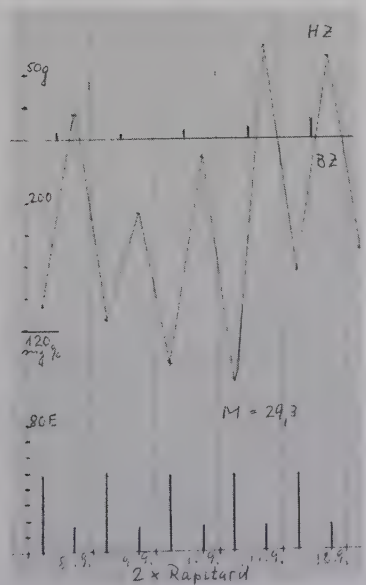


Abb. 4 d



Bei den Kindern der III. Gruppe mit M - Werten über 31 sind in der Mehrzahl der Fälle 2 Injektionen erforderlich, wie auch bei 2 Patienten der drei Verlaufskurven dieser Gruppe - Abb. 5 a - e (Nr. 22, 24 und 25). Alle 3 Kinder befinden sich gegen Ende der Pubertät, zeigen innerhalb von 24 Stunden starke BZ - Schwankungen, unter Rapitard dann aber einen Rückgang der BZ - Werte und eine Verminderung bzw. ein völliges Verschwinden der anfänglich hohen Harnzuckerausscheidungen.

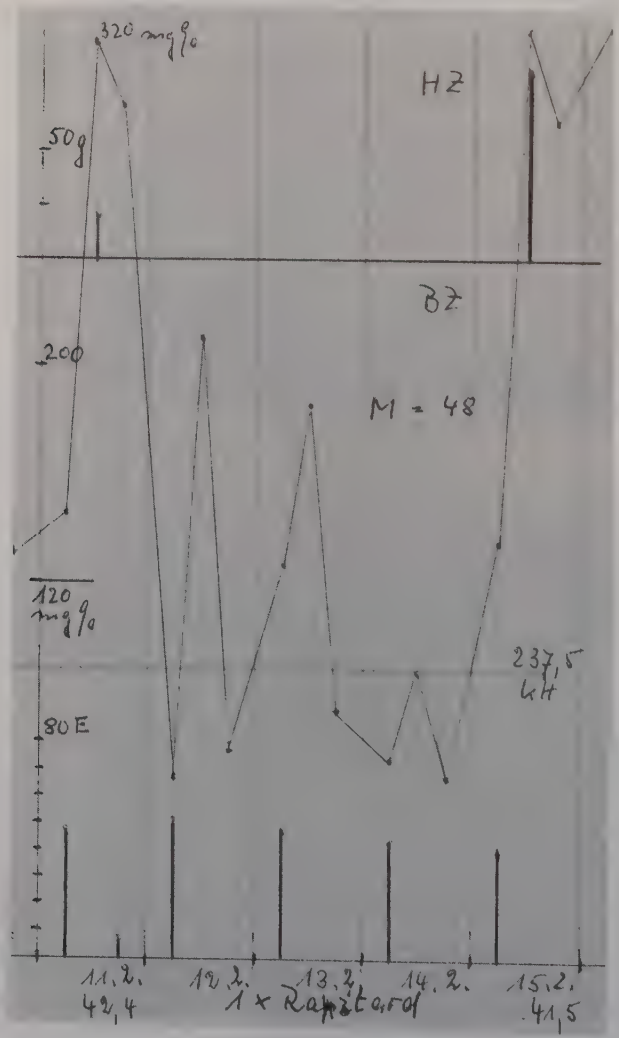
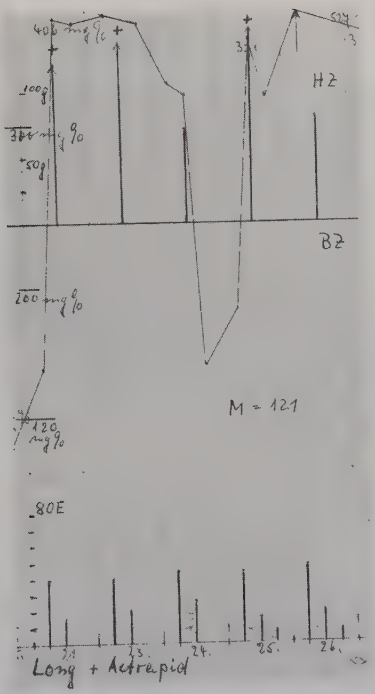


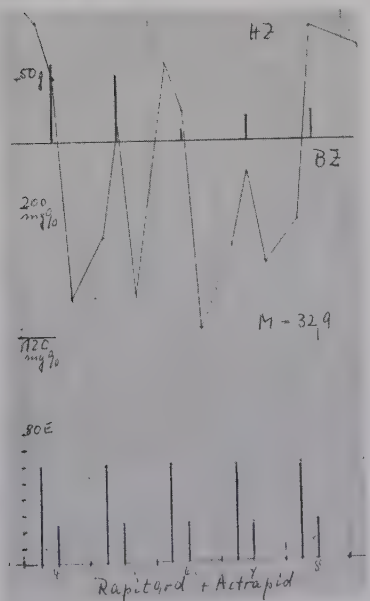
Abb. 5 a

Patient Nr. 24

5 b



5 c



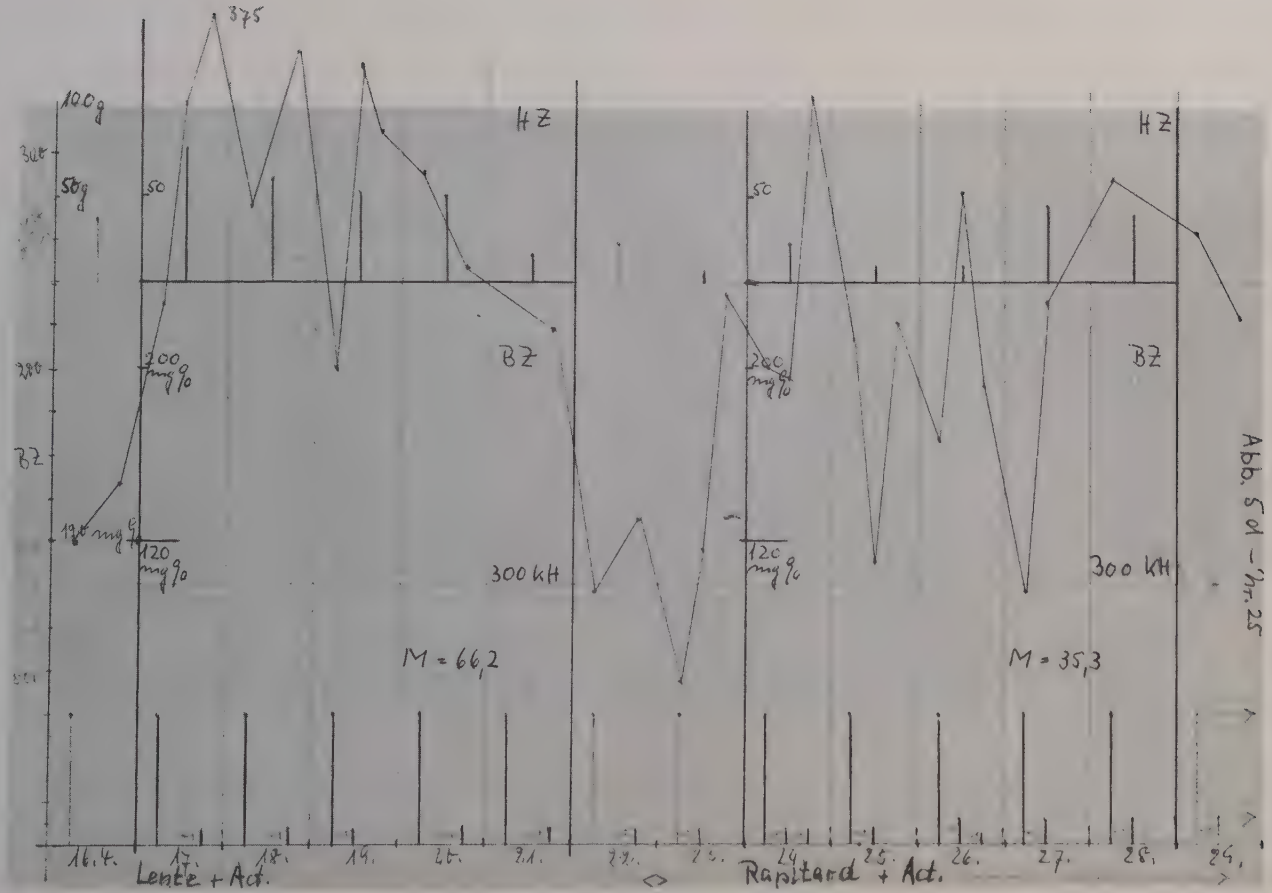

HZ
BZ
100 g
50 g
50
200 mg %
120 mg %
300 KH
M = 66,2
M = 35,3
16.4.
17.
18.
19.
20.
21.
22.
23.
24.
25.
26.
27.
28.
29.
Lente + Act.
Rapitard + Act.

Abb. 5 d – Nr. 25

Um einen sicheren Überblick über Wachstum und Gedeihen insbesondere der diabetischen Kinder zu gewinnen, wurden von jedem Kind sogenannte Somatogramme geführt. Dies sind Tabellen, in denen Alter, Größe und Gewicht im entsprechenden zueinander gehörenden Verhältnis aufgezeichnet sind unter Angabe einer normalen Streubreite.

In den beiden folgenden Tabellen (Abb. 6 a und b) wurden die für jedes Kind angefertigten Somatogramme ausgewertet - gesondert für diabetische Mädchen und Jungen:

M ä d c h e n

Alter	Länge in cm	Streubreite	Gewicht in kg	Streubreite
11,3	+ 4	± 14	Normal	± 10,3
11,9	- 3	± 12	"	± 8,8
14,3	- 6	± 15	"	± 13,7
9,9	- 8	± 11	- 4	± 5,2
1,9	- 8	± 6	- 3,4	± 1,0
6,9	- 2	± 9	- 1,4	± 4,0
11,6	- 6	± 11	- 2,5	± 7,9
5,9	+ 2	± 9	- 2,4	± 4,0
7,6	+ 3	± 10	- 4	± 6,1
2,6	+ 3	± 7	- 0,8	± 2,0
13	+ 4	± 15	- 4,8	± 13,7
11	+ 4	± 14	- 1,6	± 10,3
14	+ 6	± 12	normal	± 13,2
9	+ 7	± 11	- 1,4	± 8,5
9,9	+ 11	± 11	- 1,6	± 10,3
10,6	+ 14	± 11	- 4,5	± 10
10,6	+ 19	± 11	+ 2,5	± 13,8

Abb. 6 a

J u n g e n

Alter	Länge in cm	Streubreite	Gewicht in kg	Streubreite
3,6	normal	± 8	normal	± 3
14,9	"	± 18	"	± 15
15,6	"	± 18	"	± 16
7,6	- 2	± 9	+ 1,3	± 6,1
6,9	- 3	± 8	+ 2	± 5,2
10,6	- 6	± 12	+ 5	± 7,4
10	+ 2	± 12	+ 1,2	± 8,3
12	+ 4	± 11	- 1,8	± 9,8
2	+ 2	± 7	+ 2	± 2,7
2,6	+ 2	± 7	normal	± 2,7

Abb. 6 b

Keines der Mädchen hat zu dem Zeitpunkt, der der kritischen Betrachtung unterzogen wurde, normale Länge und entsprechendes Gewicht. Die Abweichungen halten sich zwar überwiegend innerhalb der Streubreite von der Norm; bemerkenswert ist jedoch die Überlänge der drei letztgenannten Mädchen, die sich im Beginn der Pubertät befinden.

Bei den 11 Buben lassen sich bezüglich der Pubertät keine auffälligen Maße oder Überschreitungen des Normalgewichtes feststellen, die Schwankungen sind hier vergleichsweise viel weniger ausgeprägt.

Eines der Mädchen - Nr. 29 Erika Z. - wurde s. Zt. ambulant auf Rapitard umgestellt, sodaß ein Somatogramm nur nach zwei Daten aus dem Ambulanzbuch aufgezeichnet werden konnte: Mit 8 Jahren bestand Überlänge von + 3 cm (Streubreite $\pm$ 11) und Übergewicht von 5 kg (Streubreite $\pm$ 7,0). Mit 11,6 Jahren war sowohl das dem Alter entsprechende Gewicht wie auch die Länge erreicht.

Das Gewicht wurde in allen Fällen auf die Körperlänge bezogen.

D i s k u s s i o n

Die Beurteilung des diabetischen Stoffwechsels nach einer Formel, die von dem Blutzuckerverhalten abgeleitet wird, kann beim Vergleich therapeutischer Maßnahmen (Insuline oder orale Antidiabetika) nützlich sein. Auch läßt sich auf diese Weise die Stoffwechselführung klassifizieren, wenn z.B. der Zusammenhang zwischen dem Stoffwechselverhalten und dem Auftreten von Gefäßkomplikationen geprüft wird.

Auffallend bei dem in der vorliegenden Arbeit besprochenen Krankengut war oft die Diskrepanz zwischen der Einstellung nach den üblichen Kriterien (Urinzucker, Aceton, klinische Zeichen) und den dazu relativ schlecht ausfallenden M - Werten. Die Objektivierung der diabetischen Stoffwechsellage mit Hilfe der M - Werte scheint beim juvenilen Diabetes in mancher Hinsicht problematisch; denn die von SCHLICHTKRULL ausgearbeiteten Kriterien wurden an einem Erwachsenenkrankengut gewonnen, wobei die Blutzuckerwerte nach der Methode von Hagedorn-Jensen bestimmt wurden. Die Aussagefähigkeit der vorliegenden Ergebnisse leidet darunter, daß mit der Glukose-Oxydase-Methode bestimmte Blutzuckerwerte zu Grunde liegen und damit alle etwa 10 - 30 mg% unter denen nach Hagedorn-Jensen rangieren. Da aber auf der anderen Seite gerade die zu niedrigen Blutzuckerwerte ein besonders starkes A n s t e i g e n der M_{BS} - Werte bedingen, muß zwangsläufig das Ergebnis zur negativen Seite hin verschoben sein. Aus obigen Gründen liegen die M - Werte bei unseren jugendlichen Diabetikern fast ausnahmslos zu hoch.

Um die richtige Relation zwischen den Blutzucker- und den dazu gehörigen M - Werten herzustellen, wurde zusätzlich eine Reihe"korrigierter M-Werte" rechnerisch ermittelt, wobei den nach der Glukose-Oxydase-Methode bestimmten Blutzuckerwerten 15 mg% zuaddiert wurden, was den Werten nach Hagedorn-Jensen nahekommen dürfte. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle ergab sich ein günstigeres Bild, d. h. eine bessere Beurteilung der Stoffwechsellage.

Ein weiterer Faktor, der zur Beurteilung der M - Wert - Ergebnisse mit herangezogen werden muß, ist die Tatsache, daß SCHLICHTKRULL bei den Erwachsenen täglich den Blutzucker 7 mal kontrollierte, während in den hier vorliegenden Fällen meistens 3 oder sogar nur 2 Blutzuckerwerte zur Berechnung herangezogen werden konnten.

Therapeutische Vergleiche lassen sich jedoch nur durchführen, wenn hinsichtlich der Zahl der täglichen Blutzuckerbestimmungen und der

Abnahmezeiten Übereinkunft zu erzielen ist. Autoren, die vor den Mahlzeiten durchgeführte Bestimmungen für ihre Berechnung verwenden, werden günstigere Resultate erhalten, als die, die postprandiale Bestimmungen bevorzugen. Grundsätzlich müßte also der zeitliche Abstand zwischen den Mahlzeiten und der Blutzuckerentnahme genau festgelegt sein. Auch in der Durchführung der Blutzuckerbestimmungen, ob nach den bekannten Reduktionsmethoden oder nach den fermentativen Methoden, besteht noch keine Einheitlichkeit, sodaß die Schlichtkrull'sche Formel vorerst nur innerhalb einer Klinik oder in der Hand e i n e s Therapeuten nützliche Dienste leisten wird.

Zusammenfassung: Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit den besonderen Problemen des Diabetes mellitus im Kindesalter und seiner Behandlung unter einem bestimmten therapeutischen Regime. Im ersten Teil wird der im Kindesalter meist abrupte Beginn der Erkrankung geschildert und auf die prädiabetischen Erscheinungen und die Symptome eingegangen, die zu der Diagnosestellung führen. Es folgen Erörterungen über pathologisch-anatomisch nachweisbare Veränderungen des Inselapparates der Bauchspeicheldrüse unter besonderer Berücksichtigung der Pathogenese nach den heute herrschenden allgemeinen Erkenntnissen. Die Grundsätze der Behandlung des kindlichen Diabetes, die in Insulinsubstitution, Kostregelung und körperlicher Übung bestehen, sind Gegenstand der folgenden Abschnitte, wobei näher auf die verschiedenartigen Insuline eingegangen wird, die dem behandelnden Arzt heute zur Verfügung stehen. Es wird dabei versucht, die Problematik zu erhellen, die sich daraus ergibt, daß bei der Behandlung des kindlichen Diabetes nicht nur der Bestand der Stoffwechselfunktion erhalten und ergänzt werden soll, sondern daß auch ein normaler Aufbau gewährleistet sein muß, wobei physische und psychische Momente sich die Waage halten.

Im klinischen Teil wird über die Erfahrungen mit einem neuartigen Insulin-Präparat - R a p i t a r d - an einem unausgewählten Krankengut juveniler Diabetiker berichtet. Es wurde dabei versucht, das diabetische Stoffwechselverhalten mit Hilfe einer Formel zu bewerten, die von SCHLICHTKRULL und seinen Mitarbeitern entwickelt worden ist und die für die Abweichungen des Blutzuckers vom Normalbereich den sogenannten M - Wert liefert. Das Insulin Rapitard ist ein Kombinationsinsulin mit einem besonders schnell einsetzenden Initialeffekt und einer mittellangen Wirkungsdauer von ca. 12 bis 18 Stunden ohne Zusatz von Depot-

trägersubstanzen. An Beispielen einiger typischer Blutzuckerverlaufskurven wurde das Stoffwechselverhalten unter Anwendung von Rapitard demonstriert und in Tabellenform gegenübergestellt. Den Ergebnissen der Spalte "M - Wert", denen die mit der Glukose-Oxydase-Methode bestimmten Blutzuckerwerte zu Grunde liegen, wurde die Reihe "korrigierter M - Werte" gegenübergestellt, um die richtige Relation zwischen Blutzuckerwerten und den entsprechenden M - Werten herzustellen. Es wurde dabei das unterschiedliche Verhalten des Blutzuckerverlaufs mit verschiedenen Insulinen am gleichen Patienten nebeneinandergestellt. Von 29 kindlichen Diabetikern konnten 13, das sind 44,8 %, g u t mit einer einmaligen Injektion Rapitard eingestellt werden. Zieht man zu dieser Beurteilung die korrigierten M - Werte heran, konnten 15 Kinder, das sind 51,7 % gut mit einer einmaligen Injektion eingestellt werden. Beim größten Teil der übrigen diabetischen Kinder konnte gezeigt werden, daß gerade in den durch Pubertät oder ungünstige häusliche Verhältnisse bedingten erschwerten Einstellungsbedingungen mit 2 Injektionen Rapitard täglich oder 1 Injektion Rapitard am Morgen und einer Gabe von Actrapid mittags zum Abfangen der postprandialen Blutzuckerspitzen noch günstige Einstellungsergebnisse zu erzielen waren.

Infolge mangelnder Einsicht der Eltern oder Erzieher sieht sich der Pädiater leider in manchen Fällen veranlaßt, die Einstellung mit einer täglichen Injektion zu erreichen, wo in vielen Fällen von labilem oder "brittle diabetes" mit zwei täglichen Injektionen noch wesentlich bessere Ergebnisse zu erzielen wären.

Die allgemeine Anwendung der M - Wert - Formel erfordert eine für alle Autoren verbindliche Regelung der täglichen Blutzuckerbestimmungen. Mit der M - Wert - Methode läßt sich die Stoffwechselführung besser objektivieren, als mit den bisher üblichen Aussagen, da die Methode frei ist von subjektiven Einflüssen, die einer klinischen Beurteilung anhaften.

Zum Abschluß der Arbeit ist es mir ein Anliegen, Herrn Professor Dr.med. B e t k e für die Überlassung des Themas, sowie Herrn Oberarzt Dr.med.habil. R u h r m a n n und Herrn Dr.med. J a c o b i für ihre wertvolle Hilfe herzlich zu danken.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

1. BERTRAM,F. FELDKIRCHNER,E. MEINICKE, R.:

   Neue Möglichkeiten einer optimalen Insulintherapie: Dtsch.Med.Wschr. 79, 28 1954

2. ECKLER, E. KOCH,J.:

   Erfahrungen mit Insulin-Zink-Suspensionen beim kindlichen Diabetes mellitus: Med.Wschr. 101, 29, 1959

3. ENGLESON, G.:

   New depot insulin in one daily injection in diabetes of children: Nord.Med. 50, 1008, 1953

4. FALK, W.: Die Behandlung des kindlichen Diabetes mit Insulin Novo Lente: Med.Klin. 49, 1615, 1954

5. GÜNTHER, D.:

   Internatsbetreuung zuckerkranker Kinder: Kinderärztl.Praxis: 7, 1960

6. GROHMANN, G.:

   Schwierigkeiten bei der Behandlung diabetischer Kinder, Dissertation Tübingen 1957

7. GUTSCHE,H. HASEKI,M.:

   Neue Behandlungsmöglichkeiten des unstabilen Diabetes mellitus (Brittle): Med.Klin. 59, 824, 1964

8. HERZIG, W.:

   Rehabilitierung jugendlicher Diabetiker: Fortschr.d.Med. 82, 431, 1964

9. JACKSON zit. nach KISS - BARTA

10. JOSLIN,E.P. ROOT,H.F. WHITE,P. MARBLE,A.:

    The treatment of Diabetes mellitus, 1952

11. KISS, G.P. BARTA,L.:

    Diabetes mellitus im Kindesalter, 1957

12. KRAINICK,H.G. STRUWE,F.E.:

    Zur Situation des kindlichen Diabetes mellitus in Westdeutschland: Dtsch.Med.Wschr. 85, 1632, 1960

13. LUNDBAEK, K.:

    Long-Term-Diabetes, Munksgaard, Kopenhagen 1953

14. MATTERN,W. SCHREIER, K.:

    Diabetes mellitus in den ersten beiden Lebensjahren: Archiv f. Kinderheilkd. 170, 1964

15. MAYER, J.B.:

    Kinder diabetischer Mütter: Ergebnisse d. Inn.Med. u. Kinderheilkd.,Neue Folge 4, 368, 1953

16. ROSENKRANZ, A.:

    Zuckerkranke Kinder im Ferienlager: Archiv f. Kinderheilkd. 161.Bd. 3.Heft 218 - 226, 1960

17. ROSENKRANZ, A.:

Dauerbehandlung und Lebensführung beim diabetischen Kind: Pädiatr. Praxis 2, 11, 1963

18. SCHLICHTKRULL, J. MUNCK, O. JERSILD, M.:

Clinical investigations in unstable patients on soluble insulin, insulin-zinc-suspensions (Lente-Insulin), and a new biphasic insulin, Rapitard, using the M-Value as a measure of quality of control. From Hvidøre Hospital and Novo terapeutisk Laboratorium A/S Copenhagen, April 1962

19. SCHLICHTKRULL, J. FUNDER, MUNCK, O.:

Clinical evaluation of a new insulin preparation. Paper presented at the IV. IDF Congress, Geneva 1961

20. SHERRY zitiert n. KISS - BARTA

21. SPIESS, H.:

Lang wirksame Insuline beim Diabetes mellitus des Kindes: Dtsch.Med.Wschr. 80, 1170, 1955

22. STRATMANN, F.:

Der klinische Wert von Insulin Novo Rapitard und Actrapid und dessen Objektivierung nach der M - Wert - Methode (Schlichtkrull): Med.Welt 4, 194, 1962

23. STRENGER, W.:

Über die Erfahrung bei diabetischen Kindern nach vierjähriger Anwendung von Lente-Insulin: Wiener Med.Wschr. 109, 347, 1959

24. STEIGERWALDT, F.:

Die Insulintherapie des Diabetes mellitus: Med. Klin. 58, 62, 1963

25. STRUWE, F.E.:

Behandlung und Betreuung diabetischer Kinder: Dtsch.Med.Wschr. 1, 1963

26. WINDORFER, A.:

Das "Syndrom Mauriac": Ergebnisse d.Inn.Med. u. Kinderheilkd. Neue Folge 4, 392, 1953

27. WHITE, P. WASKOW, E.:

Arteriosclerosis in Childhood Diabetes Proc.Am.Diab. A.8: 138 1948

L e b e n s l a u f

Am 18. Juli 1920 wurde ich, Rose Pietsch-Berlin, als Tochter des Reichsbahn-Amtmannes Adolf Berlin und seiner Ehefrau Gertrud geb. Hamann in Halle/Saale geboren.

Nach 13jähriger Schulzeit in Cottbus, die mit der Reifeprüfung 1939 beendet wurde, studierte ich in Rostock, Wien und Jena Medizin und legte in Jena im April 1945 nach insgesamt 11 Semestern das Staatsexamen ab.

Eine über das Thema "Placenta praevia" seinerzeit begonnene Dissertation konnte infolge der ungünstigen Nachkriegsverhältnisse nicht mehr fertiggestellt werden.

1946 erfolgte die Übersiedelung nach Stuttgart. Im Sommer 1947 wurde die Berufsarbeit und ärztliche Weiterbildung wieder aufgenommen: 12 Monate Chirurgie, 6 Monate Gynäkologie, danach 5 Jahre Vertrauensärztin einer privaten Kranken- und Lebensversicherung; von da an Vertretungen praktischer Ärzte im Raume Groß-Stuttgart, unterbrochen durch eine sechmonatige ärztliche Tätigkeit in einem Lungensanatorium in Schömberg im Schwarzwald. Vom Jahre 1960 an war ich als wissenschaftliche Mitarbeiterin im Außendienst für die Firma Novo Industrie G.m.b.H., Mainz, im Raum Baden-Württemberg tätig. Während dieser Zeit war die Möglichkeit gegeben, zweimal für einen Zeitraum von je vier Wochen als Gastarzt zu hospitieren: auf der Inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses Stuttgart - Bad Cannstatt und in der Universitäts-Kinderklinik Tübingen. Am 1. Januar 1965 habe ich den medizinisch-wissenschaftlichen Sektor der Firma Bayer-Leverkusen im Pharma-Büro in Stuttgart übernommen.